МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И
СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ МЕДИЦИНЫ
И ФАРМАЦИИ ИМ. Н. ТЕСТЕМИЦАНУ

МЕДИЦИНСКАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

ОБЩАЯ НОЗОЛОГИЯ
ТИПИЧЕСКИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Лекционный курс

Под. ред. проф. В.Лутан

Кишинев
2007

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ ИМ. Н. ТЕСТЕМИЦАНУ

МЕДИЦИНСКАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

ОБЩАЯ НОЗОЛОГИЯ
ТИПИЧЕСКИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Лекционный курс
Под. ред. проф. В.Лутан

Кишинев
2007

CZU 616-092(075.8)
M 42

Рекомендовано к печати решением Центрального методического Совета ГУМФ им. Н.Тестемицану (протокол N 5 от 6.03. 2002)

Авторы: **В.Лутан, Т.Зорькина, В.Гафенку, С.Тодираш, А.Вишневский, О.Галбур, К.Ханган**

Рецензенты:
А.Робу, доктор хабилитат медицинских наук, профессор
В.Вовк, доктор хабилитат медицинских наук, профессор

В подготовке к изданию учебника приняли участие студенты Государственного Университета медицины и фармации им. Н.Тестемицану: А.Бондарев, О.Ворникова, Н.Капитан, В.Козак, Л.Куриная, И.Орлова, Т.Плешкан, А.Пынзарь, И.Ткач, В.Флореа, О.Фомина, Е.Цивиренко, Л.Чеботарь

В лекционном курсе изложена общая характеристика патологической физиологии (определение, предмет, задачи и методы исследования), учение об общей этиологии, патогенезе и саногенезе, описание типических патологических процессов локализованных на уровне клетки, ткани, органов, систем и целостного организма (причины, патогенез, проявления и последствия).

Настоящий курс предназначен для студентов медицинских факультетов, аспирантов и врачей.

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII

Медицинская патофизиология. Общая нозология. Типические патологические процессы / В. Лутан, Т. Зорькина, В. Гафенку, ...; М-во Здравоохранения и соц. защиты Респ. Молдова. Гос. Ун-т Медицины и Фармации им. "Н. Тестемицану".-Ch.: Centrul Ed. al UASM, 2007.-280 p.
Bibliogr. p. 280 (25 tit.)
ISBN 978-9975-9624-0-7
200 ex.

616-092(075.8)

ISBN 978-9975-9624-0-7

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЩАЯ НОЗОЛОГИЯ

1.ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОФИЗИОЛОГИИ

1.1. Определение патофизиологии как науки и учебной дисциплины
1.2. Структура и составные части патофизиологии
1.3. Задачи патофизиологии
1.4. Предмет и методы изучения. Метод патофизиологического эксперимента
1.5. Место и значение патофизиологии в процессе подготовки врачей

1.1. Определение патофизиологии как науки и учебной дисциплины.

Патологическая физиология – это фундаментальная медицинская наука и предклиническая дисциплина, изучаемая в процессе подготовки врачей. Патофизиология происходит из более общей и хронологически более ранней науки - патологии.

Патология (из греческого: *pathos*-страдания; *logos*-наука) - это наука, которая изучает общие закономерности происхождения, возникновения, развития и завершения патологических процессов и комплекс биохимических, морфологических и функциональных изменений на молекулярном, клеточном, органном, системном и организменном уровнях.

Патология - это интегративная наука, которая включает многие конкретные дисциплины: патобиохимию, морфопатологию, патофизиологию, генетику, микробиологию, клинические дисциплины.

Патология состоит из следующих разделов: теоретическая патология, общая патология, частная патология и клиническая патология.

Теоретическая патология - раздел патологии, который изучает в философском, биологическом и социальном аспектах общие закономерности происхождения, возникновения, развития и завершения болезни и определяет её суть. Другими словами, теоретическая патология изучает болезнь как философскую, биологическую и социальную категорию.

Общая патология - раздел патологии, синтетическая дисциплина, которая изучает общие закономерности происхождения, возникновения, развития и завершения типических патологических процессов. Соответственно общая патология может быть условно разделена на *общую патобиохимию, общую морфопатологию и общую патофизиологию.*

Частная патология – раздел патологии, синтетическая дисциплина, которая изучает общие закономерности происхождения, возникновения, развития и завершения типических патологических процессов, локализованных в каждой системе организма, а также биохимические, морфологические и функциональные изменения специфические для данных процессов. Соответственно частная патология может быть условно разделена на *частную патобиохимию, частную морфопатологию, и частную патофизиологию.*

Клиническая патология - раздел патологии, синтетическая дисциплина, которая изучает комплекс патологических процессов в органах и системах, характерных для каждой болезни (нозологической единицы) и клинические проявления.

Другими словами патобиохимия, морфопатология и патофизиология - это составные части патологии, симметричные ей и повторяющие её структуру, изучающие соответственно биохимические, морфологические или функциональные аспекты патологических процессов и болезней.

Название дисциплины «патологическая физиология» состоит из существительного физиология и прилагательного патологическая.

Физиология это теоретическая дисциплина, которая изучает процессы жизнедеятельности здорового организма - функционирование клеток, тканей, органов, систем и целостного *здорового* организма.

Патологическая физиология или функциональная патология изучает процессы жизнедеятельности *больного* организма - функционирование клеток, тканей, органов, систем и целостного *больного* организма.

Иными словами, наряду с другими дисциплинами перечисленными выше, патофизиология это составная часть патологии, которая изучает функциональные аспекты патологических процессов и болезней.

1.2. Структура и составные части патофизиологии.

Так как патофизиология является компонентом патологии, она повторяет её структуру. Таким образом, структура и разделы патофизиологии симметрично соответствуют структуре патологии.

Патофизиология состоит из *теоретической патофизиологии (*общая нозология), *общей патофизиологии* (типические патологические процессы), *частной патофизиологии* (патофизиология систем больного организма) и *клинической патофизиологии* (патофизиологии больного организма).

Общая нозология (от греч. *nozos*-страдания; *logos*-наука), изучает общие закономерности происхождения болезни (общая этиология), общие закономерности развития болезни (общий патогенез), разрешения болезни (саногенез, танатогенез), а также структуру болезни (собственно нозология). Так же как и теоретическая патология, этот раздел изучается патофизиологией совместно с другими науками (философия, биология, социология).

Общая патофизиология изучает общие закономерности происхождения, возникновения, развития и разрешения типических патологических процессов, которые имеют общие сходные черты независимо от причин, их вызывавших, биологического вида животного, локализации процесса в различных органах. Общая патофизиология также изучает функциональные изменения происходящих при типических патологических процессах на субклеточном, клеточном, тканевом, органном уровнях.

В зависимости от локализации типические патологические процессы подразделяют на клеточные, тканевые, органные, системные и интегральные.

Типические патологические процессы представляют собой «азбуку» патологии, а их комбинация и особенности в зависимости от причины возникновения, специфических биологических и индивидуальных особенностей организма, от локализации в различных органах определяет единственный, неповторимый характер каждого случая болезни.

В качестве типических патологических процессов в клетках развиваются клеточные повреждения, клеточные дистрофии, клеточный некроз.

Развитие патологических процессов в клетках приводит к тканевым патологическим процессам – дедиференциации, атрофии, гипертрофии, гиперплазии и др.

Патологические процессы в органах включают нарушения регионарного кровообращения, воспаление, аллергические процессы, нарушения капиллярно-интерстициального обмена.

Интегральные типические патологические процессы проявляются нарушениями гомеостаза (метаболического, водного, электролитного, кислотно-основного, дизоксиями, недостаточностью жизненно важных органов, смертью организма).

Следует заметить, что типические патологические процессы исследуются патофизиологией совместно с другими медико-биологическими дисциплинами - морфопатологией, патобиохимией, генетикой, микробиологией и др.

Частная патофизиология изучает особенности появления, развития и завершения типических патологических процессов, локализованных в различных органах и системах организма и их функциональные проявления на субклеточном, клеточном, тканевом, органном и системном уровнях. Этот раздел изучает типические патологические процессы локализованные в центральной нервной истме, эндокринной, сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, выделительной системах совместно с морфопатологией и биохимией.

Клиническая патофизиология изучает функциональные изменения на субклеточном, клеточном, тканевом, органном и системном уровнях при различных нозологических единицах (болезнях).

1.3. Задачи патофизиологии.

Задачами патофизиологии являются:

- изучение общих закономерностей происхождения, возникновения, развития и завершения болезни как философской категории (общая нозология);
- изучение общих закономерностей происхождения, возникновения, развития и разрешения типических патологических процессов (общая патофизиология);
- изучение особенностей возникновения, развития, окончания ифункциональные проявления типических патологических процессов, локализованных в различных органах и системах организма (специальная патофизиология);
- изучение функциональных изменений на субклеточном, клеточном, тканевом, органном, системном уровнях и в целостном организме при конкретных заболеваниях (клиническая патофизиология).

1.4. Предмет и методы исследования патологической физиологии. Метод патофизиологического эксперимента.

Главным объектом изучения всех дисциплин, составляющих патологию, и патофизиологии в том числе, является больной организм. Хронологически с момента становления как экспериментальной дисциплины, главным предметом изучения патофизиологии были лабораторные животные. Исследования, выполненные на лабораторных животных, дали важную информацию о патологических процессах и экспериментальных болезнях, которые, будучи применены к человеческому организму, составили теоретическую основу экспериментальной патологии и терапии. В настоящее

время, параллельно с внедрением в практику неинвазивных методов исследования, в центре испытаний всё чаще оказывается больной человек. Другими словами, можно утверждать, что предметом изучения современной патофизиологии являются как лабораторные животные с экспериментально воспроизведёнными патологическими процессами, так и человек, заболевший спонтанно определенной болезнью.

Для реализации упомянутых задач главным методом исследования патофизиологии был и остаётся патофизиологический эксперимент. Суть патофизиологического эксперимента состоит в воспроизведении, моделировании болезней человека на лабораторных животных. В настоящее время патофизиологические эксперименты выполняются на изолированных органах (сердце, желудок, мышцы и др.), клеточных культурах, изолированных клетках (нервных, мышечных, эндокринных), клеточных органеллах (митохондрии, лизосомы). Использование дополнительных методов исследования (биохимических, функциональных, гистологических, микробиологических, гематологических, иммунологических) позволяет получить важную информацию о патологических изменениях начиная с молекулярного уровня и заканчивая целостным организмом.

Патофизиологический эксперимент протекает в несколько этапов.

Первый этап подготовительный, в котором экспериментатор определяет цели и задачи эксперимента, формулирует вопросы, на которые хочет получить ответ. Второй этап включает выбор адекватной модели патологического процесса или болезни, которая максимально соответствует спонтанным процессам, встречающимся у людей. Также на этом этапе имеет место выбор методов исследования, соответствующих целям и задачам эксперимента. На третьем этапе формулируется алгоритм эксперимента, определяется последовательность манипуляций над объектом, функциональные показатели, которые должны быть зарегистрированы. На четвёртом этапе производится обработка информации полученной в эксперименте – расшифровка массива данных и их преобразование в приемлемые единицы, биометрия, которая позволяет выявить достоверность зарегистрированных изменений, корреляционный анализ, позволяющий проследить динамику процесса, интерпретация полученной информации, формулирование выводов. Затем должна быть выполнена самая важная задача, а именно перенос данных, полученных на лабораторных животных с искусственно смоделированной болезнью на больного человека, заболевшего спонтанно в обычных условиях. Этот перенос требует учёта биологических особенностей человека и использованного лабораторного животного, соответствие модели болезни с её природным прототипом, информативность и достоверность изученных показателей и.т.д. Только путём кропотливых и длительных исследований и сопоставления с наблюдениями над больным можно подтвердить или отрицать соответствие природного патологического процесса искусственному. Таким образом можно определить значимость результатов, полученных в эксперименте. Оснащение клинической медицины неинвазивными методами исследования, позволяющие углублённо и без вреда для человека изучать жизненные процессы на различных уровнях организации больного человеческого организма, составляет мощный арсенал для изучения патологических процессов непосредственно у человека и облегчает внедрение экспериментальных данных в практическую медицину.

1.5. Значение и место патофизиологии в процессе подготовки врачей.

В процессе подготовки врачей преподавание патофизиологии в качестве предклинической дисциплины тесно увязано с преподаванием других дисциплин. Некоторые из этих дисциплин предшествуют патофизиологии, создавая теоретические предпосылки для изучения патологических процессов и болезней (гистология, биохимия, генетика, физиология, микробиология и другие). Другие дисциплины изучаются одновременно с патофизиологией, образуя общую патологию (морфопатология, патобихимия). Третья категория дисциплин, клинические, следуют за патофизиологией (внутренние, хирургические, инфекционные болезни и другие). Патофизиология является предклинической дисциплиной, которая формирует у будущих врачей научное мировоззрения о болезни, знакомит с типическими патологическими процессами, которые составляют базовые элементы болезней («азбуку» патологии), формирует элементы клинического мышления и подготавливает к освоению клинических дисциплин.

Начиная изучение патофизиологии, студент должен владеть информацией общебиологического и философского характера, касающейся сути болезни, которая является философской, биологической и социальной категорией. Для успешной деятельности врача необходимо следующее: знание основных закономерностей происхождения, возникновения, развития, разрешения наиболее распространённых типических патологических процессов и их функциональные проявления; знание основных патогенетических и саногенетических механизмов, функциональные изменения на клеточном, органном, системном и организменном уровнях при болезнях. Патофизиология формирует диалектический метод клинического мышления и оснащает студента некоторыми практическими навыками. К окончанию изучения курса патофизиологии студент должен уметь организовать патофизиологический эксперимент, аналитически описать и синтетически интегрировать результаты параклинических и лабораторных исследований (гемограммы, анализы мочи, желудочного и дуоденального сока, электрокардиограммы, спирограммы и др.). Реализация этих задач обеспечивает успешное усвоение последующих клинических дисциплин и формирование научного мировоззрения врача.

2. ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ.

2.1. Характеристика причин болезней.
2.2. Характеристика условий возникновения болезней.

Этиология (от греч. *aitia*-причина; *logos-наука*) буквально переводится как наука о причине (болезни). В настоящее время этиологию определяют как науку (и раздел патофизиологии), которая изучает причины и условия возникновения болезней. Другими словами этиология отвечает на вопрос: чем вызвана болезнь?

Понятие «этиология» включает общую и частную этиологию.

Общая этиология - это наука и один из разделов теоретической патофизиологии (нозологии), который изучает общие закономерности происхождения болезни, взаимосвязь и взаимодействие причины и условий в возникновении болезни. Другими

словами, общая этиология изучает только общие закономерности происхождения, присущие всем болезням.

Частная этиология исследует закономерности происхождения, причины и условия возникновения каждой конкретной болезни и является прерогативой клинических дисциплин.

Болезнь в этиологическом контексте определяется как результирующая взаимодействия причины и живого организма в определённых условиях.

2.1. Характеристика причин болезней.

Причиной болезни может быть любое вещество, энергия или информация, которая взаимодействует с организмом человека (являющемся также совокупностью вещества, энергий и информации) и вызывает структурные изменения и функциональные нарушения.

Причина, как и следствие, является абстрактной категорией непосредственно проявляющимися только в различных условиях. Любое вещество, энергия или информация становится причиной только в момент, когда, взаимодействуя с другим веществом, энергией или информацией человеческого организма, вызывает определённый эффект. Этот диалектический момент порождает и некоторые семантические коллизии, особенно для разделения понятий этиологического фактора и причины. *Этиологический фактор* это совокупность причины и условий в момент, когда, взаимодействуя с организмом, вызывает болезнь. (Следует заметить, что в последнее время понятия причина и этиологический фактор иногда отождествляются).

Теоретически любое вещество, энергия или информация взаимодействуя с организмом, может вызвать заболевание. В реальности же эта вероятность варьирует от 0 до 100%. Знание этой вероятности является для врача средством прогнозирования заболеваемости. Многочисленность и разнообразие материальных факторов (веществ, энергий, информации), которые могут выступать в качестве причин возникновения болезней, требует их систематизации. Классификация факторов, которые могут служить непосредственными причинами развития болезней осуществляется по многочисленным критериям, в основном прагматического значения.

А. Классификация по происхождению:

а) ***экзогенные причины*** - существуют вне организма, в окружающей среде; составляют подавляющее большинство причин болезней.

б) ***эндогенные причины*** - существуют в самом организме, представляя определённые дефекты или особенности структуры и функций организма.

Знание происхождения причины болезней важно для их профилактики и для терапевтической стратегии. Например, болезни, вызванные экзогенными факторами требуют специфической профилактики, в то время как профилактика болезней вызванных эндогенными причинами (наследственные болезни) для своей профилактики требуют генетический подбор будущих родителей.

Б. Классификация по природе причинных факторов:

а) ***механические факторы*** - действуют посредством механической энергии - потенциальной (компрессия) или кинетической (положительное или отрицательное ускорение, сложение сил и.т.д.); результатом этого действия являются структурные изменения организма – механические травмы;

б) ***физические факторы*** - действуют посредством физической энергии движения атомов (термическая энергия), элементарных частиц (электронов, протонов, нейтронов), электромагнитных излучений (свет, ионизирующее излучение), полей (электрического, магнитного, гравитационного). Результатом действия физических факторов являются физические травмы - термические ожоги, отморожения, образование свободных радикалов, перекисное окисление и др.

в) ***химические факторы*** - действуют, вступая в химические реакции с собственными веществами организма; характер этих реакций зависит от химической природы вещества и могут быть окислительными, восстановительными, реакции нейтрализации, декарбоксилирования, дезаминирования и др.; результатом действия химических факторов является нарушение биохимического гомеостаза организма;

г) ***информационные факторы*** - факторы, несущие биологическую информацию, значимую для организма (медиаторы, гормоны, антигены) и действующие на системы организма, ответственные за восприятие информации (ЦНС, эндокринную, иммунную системы);

д) ***биологические факторы*** - различные живые существа (вирусы, бактерии, грибы, простейшие), которые действуют на человеческий организм комплексно: через механическую, физическую, химическую энергии или посредством информации (антигены, биологически активные вещества);

е) ***психогенные факторы*** - это особый класс информационных факторов, которые действуют через сознание (лингвистические сигналы); психогенные факторы не обладают прямым повреждающим потенциалом, а действуют на организм через психику - психосоматическое воздействие.

ж) ***социальные факторы*** - взаимоотношения между людьми, которые определяются иерархическим положением человека в обществе; потеря человеком привычного иерархического статуса в обществе является сильным патогенным (стрессогенным) фактором, способным вызвать инфаркт миокарда, язву желудка, артериальную гипертензию, гипертиреоидизм и др.

В. Классификация по патогенному потенциалу:

а) ***индифферентные факторы*** для организма; эти факторы не вызывают в организме никаких изменений или реакций (например инертные газы атмосферы), а вероятность возникновения болезни под непосредственным влиянием этих факторов равняется нулю. Однако, воздействуя повторно, одновременно с другим патогенным фактором, они могут вызвать болезнь по механизму условного рефлекса;

б) ***физиологические факторы*** действуют на организм в диапазоне оптимальной интенсивности и длительности, вызывая умеренные, физиологические реакции, количественно и качественно адекватные раздражителю и направленные на поддержание гомеостаза и, следовательно, на адаптацию организма; физиологические факторы становятся патогенными только тогда, когда превышают физиологический диапазон интенсивности и длительности действия, либо действуют на сенсибилизированный организм (например, при аллергии) либо вызывают болезнь по механизму условного рефлекса;

в) ***условно-патогенные факторы*** - факторы, которые становятся патогенными только при определённых условиях, которые усиливают действие причины либо понижают резистентность организма, таким образом нарушая равновесие «мирного

сосуществования» организма с условно-патогенным фактором (например, сапрофитная микрофлора пищеварительного тракта). Нетрудно заметить, что вероятность заболевания под действием условно-патогенных факторов варьирует в широких пределах;

г) ***патогенные факторы*-** факторы, вызывающие болезнь в любых условиях с вероятностью практически равной 100%.

Г. Классификация по топографии действия на организм:

а) патогенные факторы ***общего действия*** – их действие направлено одновременно на весь организм и, практически, все структуры организма подвержены действию повреждающего фактора (космические факторы, гравитация). В свою очередь эти факторы могут оказывать ***изотропное действие*** равной интенсивности с одинаковым повреждением всех структур, оказавшихся в зоне действия (напр. гравитационное поле) и ***анизотропное*** или ***тропное действие*** - действие, селективно направленное на определённые структуры (напр., токсические вещества присутствующие в крови могут оказать избирательное гепатотропное, кардиотропное, нейротропное, психотропное действие);

б) патогенные факторы ***локального действия*** – действие, ограниченное определённым образованием – органом, анатомической областью тела.

Общим свойством всех причин болезней (патогенных, повреждающих факторов) является способность к изменению биохимического, структурного, функционального, информационного, психического и социального гомеостаза человека.

Роль причины в возникновении болезни решающая, определяющая. Причина определяет саму возможность возникновения болезни и её специфический характер.

Детерминизм взаимоотношений между причиной и болезнью не носит абсолютный характер. Таким образом, при отсутствии причины возникновение болезни невозможно, но в то же время наличие причины не делает болезнь неотвратимой. Отношения между причиной и болезнью могут быть сформулированы в следующем выражении: при отсутствии причины болезнь не возникает; под действием причины болезнь может возникнуть. Вероятность возникновения болезни под действием причины в большей степени зависит от наличия второго этиологического элемента, а именно условий.

Знание причины болезни является теоретической основой ***специфической профилактики***, ориентированной на предотвращение действия причины на организм. Знание причины является также и основой ***специфического лечения***, направленного на устранение причины из организма уже после возникновения болезни. Специфическая профилактика, также как и специфическое лечение эффективны только для одной определённой болезни.

2.2. Характеристика условий возникновения болезни

Условие это вещество, энергия или информация, которые непосредственно не вызывают болезнь, но сопровождая действие причины могут благоприятствовать либо препятствовать возникновению болезни. Исходя из принципа антропоцентризма, используемого в медицине (в центре находится человек), условия, которые препятствуют действию причины и возникновению болезни называются благоприятными (для человека), а те, которые благоприятствуют действию причины и приводят к появлению болезни – неблагоприятными (для человека).

В зависимости от возникновения и происхождения условия делятся на *экзогенные и эндогенные.*

Экзогенные условия являются составной частью окружающей среды – атмосфера, гидросфера, техносфера, социосфера, космические влияния (макроэкология), условия жизни (микроэкология), профессиональные условия, питание и др.

Эндогенные условия присутствуют в самом организме и являются его свойствами – наследственность, конституция, реактивность, состав внутренней среды, метаболизм, морфофункциональные особенности всех органов и систем организма.

По своей природе как внешние, так и внутренние условия могут быть механическими, химическими, физическими, информационными, биологическими факторами.

Как видно, условия, являясь чисто диалектической категорией, носят конкретный характер: один и тот же фактор (вещество, энергия, информация) в определённых условиях может выступать как в роли причины, так и в роли условия возникновения болезни.

Роль условий состоит в создании возможности (или невозможности) реализации действия причины и возникновения болезни.

Знание условий является теоретической основой для неспецифической профилактики и неспецифической терапии, действенной для многих болезней.

Неспецифическая профилактика эффективная для большинства болезней и состоит в создании благоприятных экзо- и эндогенных условий, которые будут препятствовать действию причины на организм ещё при зарождении болезни. Эти условия включают физический отдых, оптимальные микроклиматические условия, качественное питание, потребление витаминов, микроэлементов, адаптогенов, иммуностимуляторов, общие неспецифические стимуляторы и другое. Факторы, перечисленные выше, могут служить также средством неспецифической терапии уже после возникновения болезни с целью усиления эффекта специфической терапии.

Таким образом, концепция этиологии имеет значение не только для формирования мировоззрения врача, но также и чисто прагматическое значение.

3. ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ

3.1. Роль этиологического фактора в процессе возникновения болезни. Повреждение как материальный субстрат болезни.

3.2. Роль патогенных факторов в развитии болезни. Взаимоотношения между причиной и следствием. Основное звено патогенеза. Порочный круг.

3.3 Роль реактивности организма в развитии болезни.

Патогенез - (от греч. *pathos*- страдание; *genesis* - возникновение) это наука и одна из составляющих частей теоретической патофизиологии, которая изучает механизмы возникновения, развития и разрешения болезни. Патогенез отвечает на вопрос: как возникает, развивается и заканчивается болезнь?

Так же, как в случае этиологии, выделяют общий и частный патогенез.

Общий патогенез – является составной частью теоретической патофизиологии и изучает общие механизмы возникновения, развития и окончания типических патологических процессов и болезней. Эти закономерности являются общими для большинства болезней и носят абстрактный, теоретический и философский характер.

Частный патогенез изучает закономерности возникновения, развития и окончания каждой конкретной болезни, исходя из этиологического фактора, органа, в котором развивается болезнь, индивидуальных свойств организма. Частный патогенез является прерогативой клинических дисциплин, которые изучают соответствующие болезни (внутренние болезни, хирургические болезни, инфекционные болезни и др.)

Из главных закономерностей общих для всех патологических процессов и всех болезней, независимо от причины возникновения, биологического вида, локализации патологического процесса наибольшее значение имеют следующие:

а) закономерности взаимодействия между причиной и организмом в процессе возникновения болезни; роль этиологического фактора в возникновении и развития болезни;

б) закономерности взаимоотношений патогенетических факторов в развитии заболевания; роль патогенетических факторов в развитии заболевания;

в) роль реактивности организма в возникновении и развитии болезни.

3.1. Роль этиологического фактора в процессе возникновения болезни. Повреждение как материальный субстрат болезни.

Первыми эффектами действия причины на организм и начальным пунктом болезни являются повреждения.

Повреждением называется любое стойкое и невосстановимое нарушение гомеостаза организма – биохимического, структурного, функционального, психического. Нарушения гомеостаза проявляются дезинтеграцией структуры и нарушением функции. (Из этих соображений причина называется также патогенным фактором, вредным фактором, повреждающим фактором).

Таким образом, патогенность причины определяется её способностью вызывать повреждения организма, а повреждение представляет собой эффект непосредственного действия причины, и, следовательно, является первым *патогенетическим фактором*, абсолютно необходимым для полной эволюции болезни. (*Патогенетический фактор* – фактор, относящийся к патогенезу и поддеживающий развитие болезни).

Повреждение является материальным субстратом каждой болезни. Специфика повреждения зависит от свойств вызвавшей его причины, а специфика болезни зависит от специфики повреждения.

Классификация повреждений осуществляется по многим критериям.

А. По природе повреждающего фактора и характеру повреждения повреждения делятся на следующие виды:

а) ***механические повреждения*** вызываются механическими факторами (разрушение, дезинтеграция структур организма – клеточных органелл, клеток, тканей, органов и др.);

б) ***физические повреждения*** вызываются физическими факторами (термическая денатурация органических веществ, ионизация молекул, образование свободных радикалов и перекисное окисление собственных веществ, поляризация клеток и др.);

в) ***химические повреждения*** вызываются химическими веществами (дезинтеграция и химическая трансформация веществ входящих в состав организма);

г) ***комплексные повреждения*** (механические, физические, химические, антигенные, информационные) вызываются биологическими факторами;

д) ***психические нарушения*** вызываются психогенными факторами, которые впоследствии вызывают и соматические повреждения, возникающие по психосоматическому механизму.

Следует отметить, что эффекты действия патогенного агента носят отпечаток его специфики.

Б. По локализации повреждения на различных иерархических уровнях организации организма повреждения делятся на следующие виды:

а) ***«атомарные» повреждения*** – изменения элементарной структуры атомов из состава организма под воздействием высоких энергий. Под действием ионизирующих лучей или частиц происходит ионизация атома с потерей или захватом электронов с образованием соответственно пары положитнльного и отрицательного ионов. Под действием нейтронов происходит их поглощение ядром стабильных атомов с их трансформацией в нестабильные, радиоактивные элементы.

Эти первичные изменения структуры атомов могут вызвать вторичные повреждения (например, наведенная радиоактивность вызывает радиационные повреждения клеток). Совокупность «атомарных» повреждений может быть названа условно «атомарной патологией»;

б) ***молекулярные повреждения*** – изменения первичной, вторичной, третичной или четвертичной структуры молекул, особенно таких сложных как белки, липо- и гликопротеины, ДНК, РНК, ферментов, гемоглобина, иммуноглобулинов, рецепторов и др. Совокупность болезней, в основе которых находятся молекулярные повреждения, составляют молекулярную патологию, с такими разделами как врождённые генетические болезни, гемоглобинопатии, энзимопатии, рецепторопатии, мембранопатии, иммунопатии;

с) ***субклеточные повреждения*** – повреждения клеточных органелл избирательным либо неспецифическим образом различными патогенными факторами: цитоплазматических мембран, которые являются первым барьером на пути действия патогенных факторов и которые чаще всего повреждаются, вызывая вторичные повреждения других клеточных органелл, ядра и генетического аппарата под действием мутагенов при различных врожденных болезнях; лизосом с высвобождением лизосомальных ферментов и последующим аутолизом клетки; митохондрий с нарушением процессов окислительного фосфорилирования, генерирования или накопления энергии, аппарата Гольджи. Так как клетка является кооперированной структурой, повреждение отдельных рганелл приводит к дезинтеграции клетки как биологической системы;

г) ***клеточные повреждения*** - являются прямым следствием необратимых повреждений внутриклеточных структур; совокупность клеточных повреждений составляет клеточную патологию (например, клеточные дистрофии, некроз);

д) ***тканевые повреждения*** - избирательное, одновременное повреждение клеток единого происхождения, независимо от их локализации: остеопатии (остеопороз, остеодистрофия), миопатии (повреждение поперечно-полосатой мускулатуры при миастении), повреждения системы крови (первичный абсолютный эритроцитоз, лимфолейкозы, миелолейкозы), повреждения соединительной ткани (коллагенозы), эпителия (авитаминоз А) и др.

е) ***повреждения на уровне всего организма*** – одновременное повреждение всех структур организма (при гипоксии, интоксикациях, шоке и др.).

Болезнь может начаться с действия патогенного фактора на любом уровне организации организма, но на каком бы иерархическом уровне не возникало повреждение под непосредственным влиянием причины, впоследствии повреждения развиваются по восходящей, вплоть до интегральных нарушений, которые провоцируют новые нарушения и повреждения в нисходящем направлении до клеточного уровня. В этом контексте болезнь является совокупностью патологических процессов, протекающих на всех уровнях организации организма.

В. По последовательности возникновения повреждения повреждения делятся на следующие виды:

а) ***первичные повреждения,*** возникающие непосредственно под действием патогенного фактора.

б) ***вторичные повреждения,*** возникающие как следствие первичных повреждений. Эти, в свою очередь, вызывает другие повреждения, которые порождают третью волну повреждений и.т.д. Совокупность повреждений вызванных эффектами от действия патогенного фактора составляют вторичные повреждения. Можно легко заметить, что болезнь никогда не ограничивается только первичными повреждениями, но включает также и вторичные повреждения, которые по объёму превосходят первичные.

Таким образом, материальным субстратом всех болезней являются различные повреждения, первоначально вызванные повреждающим фактором, а впоследствии и эффектами его действия. Между первичными и вторичными повреждениями устанавливаются диалектические взаимоотношения причины и следствия, с преобразованием следствия в новую причину, которая приводит к самоусилению и прогрессивной экспансии повреждений.

Прагматическое значение постулата о связи между первичными и вторичными процессами состоит в возможности применения терапевтических методов, направленных на устранение как первичных повреждений, вызванных повреждающим фактором, так и вторичных процессов имеющих патогенный характер. Например, при воспалительном процессе используют не только антибактериальную терапию, но устраняются также и вторичные эффекты, такие как гиперемия и избыточная экссудация.

Г. По объёму повреждённой области повреждения повреждения делятся на следующие виды:

а) ***локальные (региональные) повреждения*** - охватывают одну ограниченную анатомическую структуру (часть органа, орган, анатомическую область);

б) ***общие повреждения*** – охватывают одновременно много анатомических структур или даже весь организм.

Между локальными и общими повреждениями устанавливаются определённые диалектические взаимоотношения.

На протяжении болезни, независимо от уровня повреждений (атомарный, молекулярный, субклеточный, клеточный), независимо от характера начала болезни (с локальных или общих повреждений), имеет место комбинация местных и общих повреждений путем генерализации местных изменений и локализации общих. В этом контексте каждая болезнь представляет собой совокупность местных и общих изменений.

При местном воздействии повреждающего фактора первоначально происходит

повреждение структур, находящихся в зоне его действия, но, впоследствии, появляются повреждения расположенные вне зоны подверженной патогенному влиянию. Этот феномен называется генерализацией местного процесса.

Пути и механизмы генерализации патологического процесса могут быть следующими:

а) **нейрогенный механизм** - первичные локальные повреждения, посредством нервной системы (рецепторы, афферентные пути, нервные центры, эфферентные пути) запускают различные соматические и вегетативные рефлексы с реакциями со стороны эффекторных органов, которые не были непосредственно повреждены патогенным фактором; другим нейрогенным механизмом является нейрональный транспорт по аксонам токсинов (столбняк) или возбудителя (бешенство) к центральной нервной системе с последующей генерализацией патологических эффектов;

б) **гематогенный механизм** – распространение токсинов, патогенных агентов током крови из зоны первичного аффекта к отдалённым органам, с их вовлечением в патологический процесс; последний таким образом становится общим (токсемия, септицемия);

в) **лимфогенный механизм** – перенос током лимфы токсинов, патогенных агентов, бластоматозных клеток из первичного локального очага в отдалённые органы с появлением многочисленных вторичных очагов (метастазирование септического процесса, злокачественных опухолей);

г) **контактная генерализация** – распространение патологического процесса из первичного очага на соседние структуры через прямой контакт (воспалительный гнойный процесс, локализованный в печени, может поразить через прямой контакт диафрагму, а потом и лёгкие);

д) **функциональный механизм** – нарушение функции одного пораженного органа вызывает нарушения в других зависимых органах (недостаточное снабжение организма кислородом вследствие повреждения лёгкого вызывает гипоксические изменения в органах, потребителях кислорода).

В случае равномерного по интенсивности действия патогенного фактора на весь организм, не все его структуры повреждаются в одинаковой степени: некоторые органы повреждаются в большей степени по сравнению с другими. Преимущественное повреждение некоторых структур при генерализованном действии повреждающего фактора называется *локализацией патологического процесса.*

Пути и механизмы локализации могут быть следующие:

а) локализация как результат ***разной чувствительности*** структур организма к повреждающему действию патогенного фактора. Например, при действии ионизирующего излучения на весь организм самыми чувствительными и, соответственно самыми повреждаемыми, являются ткани с высокой митотической активностью (органы гематопоэза, кишечный эпителий, эпителий половых органов). Вследствие этого именно в этих структурах локализуются преимущественно радиационные повреждения. Таким же образом, при общей атмосферной гипоксии самыми чувствительными являются нейроны коры мозга, что вызывает их более раннюю гибель по сравнению с другими клетками;

б) локализация путём ***экскреции*** определёнными органами некоторых экзогенных токсинов с их накоплением до вредных концентраций; таким образом имеет место

поражение почек при общей интоксикации ртутью, желудочно-кишечного тракта при интоксикации свинцом;

в) локализация по ***тропизму*** – специфический аффинитет патогенного фактора по отношению к определенным структурам, обусловленный присутствием специфических для патогенного фактора рецепторов (чувствительность ЦНС и иннервированных органов к действию соответствующих медиаторов, чувствительность органов-мишеней к действию гормонов). При действии антигенов тропизм определяется наличием на мембране клеток специфических антител (например, при анафилаксии и.т.д.). Микросреды определенных органов является благоприятной для некоторых возбудителей (например, желчь является селективной питательной средой для сальмонелл).

Таким образом, независимо от дебюта патологического процесса (как местный или как общий процесс), болезнь является совокупностью местных и общих повреждений. С этой точки зрения болезнь можно определить как ***общий процесс, с преобладающей локализацией в том или ином органе.***

Прагматическое значение постулата о взаимоотношениях между местными и общими процессами состоит в формулировке терапевтической стратегии. При любом заболевании, врач использует как топические (местные) терапевтические методы, направленные на устранение локальных изменений, так и общую терапию, направленную на ликвидацию общих патологических процессов в организме.

Д. По своему характеру повреждения делятся на следующие виды:

а) структурные изменения;

б) функциональные нарушения.

Взаимоотношения между структурными изменениями и функциональными нарушениями носят диалектический характер. Структура и функция являются парными диалектическими категориями, производными от формы и содержания. Неправильная интерпретация этих двух категорий приводит к концептуальным противоречиям из-за неверно поставленного вопроса: «Что является первичным в болезни – структурные повреждения или функциональные изменения?». Не всегда существует равенство между структурными изменениями и функциональными нарушениями. Это дало повод выделить «органические» заболевания, с преобладанием структурных повреждений и «функциональных» заболеваний, с преобладанием функциональных нарушений при слабой манифестции структурных повреждений. Следует отметить, что одновременно с углублением уровня изучения живой материи, размывается четкое разграничение между структурой и функцией, а на молекулярном уровне оно полностью исчезает - молекулы являются одновременно и структурой и функцией (например, белки из состава клеточных мембран являются одновременно и барьерной структурой и функциональным элементом). Тот факт, что до сегодняшнего дня существует разделение болезней на «органические» и «функциональные» оправдано только с прагматических позиций, и зависит от диагностических методов, посредством которых выявляется болезнь - визуализацией структурных дефектов (например, язва желудка) или регистрацией функциональных нарушений (например, неврозы).

С диалектической точки зрения болезнь является неделимой комбинацией структурных повреждений и функциональных нарушений.

Как правило, в большинстве болезней степень функциональных нарушений соответствует степени структурных повреждений (например, интенсивность функцио-

нальных нарушений при кровотечении пропорциональна объему кровопотери). В некоторых случаях это соотношение нарушается. Например, при некоторых заболеваниях структурные повреждения превосходят по объему функциональные нарушения, что объясняется избыточностью некоторых анатомических структур (например, отсутствие одной почки не проявляется функциональными нарушениями). С другой стороны, встречаются патологии, при которых очень ограниченные структурные повреждения (диаметром до нескольких миллиметров) приводят к тяжелым функциональным нарушениям, или даже к смерти, что зависит от жизненной важности этих структур (например, дыхательный центр, проводящая система сердца).

Таким образом, при любом заболевании отмечаются одновременно и структурные изменения, и функциональные нарушения, но соотношение между ними не всегда пропорционально.

Из этого постулата исходит терапевтическая тактика, которая должна состоять в применении комбинированного лечения – направленная на восстановление как структурных дефектов, так и нарушенных функций.

Пусковым моментом болезни является повреждающее действие патогенного фактора, который вызывает повреждения – изменение структуры и нарушение функции. Таким образом, роль повреждающего фактора абсолютна и является решающей в возникновении заболевания.

В дальнейшем развитии уже возникшего заболевания роль этиологического фактора неоднозначна для всех случаев.

В некоторых случаях этиологический фактор играет определяющую роль на всем протяжении болезни, а механизм развития болезни в целом от начала и до конца, поддерживается этиологическим фактором. Таким же образом и все проявления болезни обусловлены присутствием и постоянным действием причины, вызвавшей заболевание; соответственно устранение причины приводит к исчезновению проявлений болезни, и таким образом, болезнь прерывается (например, острые инфекции, острые интоксикации).

Для второй категории болезней этиологический фактор играет различную роль на всем их протжении: в дебюте болезнии и при обострениях (рецидивах) причина является определяющей, в то время как в период ремиссии её роль сводится к минимуму. Например, при туберкулёзе вызывающий фактор – микобактерия, играет определяющую роль при звозникновении болезни, но после выздоровления она присутствует в организме без видимой активности, становясь вновь определяющей при рецидивах заболевания.

Существует и третья категория болезней, для которых этиологический фактор играет лишь роль импульса, являясь необходимым только в начальной фазе появления первичных повреждений, а впоследствии болезнь развивается по внутренним патогенетическим механизмам. Например, при механических, термических, радиационных травмах причина действует очень короткий промежуток времени, в то время как болезнь протекает длительно в отсутствии первой причины.

Знание точной роли этиологического фактора в развитии каждой болезни позволяет правильно назначить этиотропное (специфическое) лечение в случаях, когда этиологический фактор играет определяющую роль, но при болезнях, в которых роль этиологического фактора несущественна, акцент делается на патогенетическую терапию.

3.2. Роль патогенетических факторов в развитии болезни. Причинно-следственные отношения в развитии болезни. Главное звено патогенеза. Порочный круг.

Эффекты, вызванные действием патогенного фактора и совокупность вторичных эффектов, называются *патогенетическими факторами*, которые поддерживают развитие болезни.

Между патогенетическими факторами устанавливаются диалектические причинно-следственные отношения через постоянно повторяющееся преобразование следствия в причину, которая, в свою очередь, вызывает новое следствие и т.д. На протяжении болезни этот феномен происходит следующим образом.

Первопричина (причина I порядка), воздействуя на организм, вызывает эффекты в форме повреждений, которые могут быть определены как патогенетические факторы I порядка. В свою очередь, патогенетические факторы I порядка становятся причинами II порядка, вызывая новые следствия – патогенетические факторы II порядка, эти в свою очередь становятся причинами III порядка и т.д. Таким образом образуется длинная разветвленная цепь патогенетических факторов, связанных причинно-следственными отношениями, которые и являются движущей силой развития болезни.

Первый эффект, вызванный действием первопричины – это первичные повреждения, тогда как последующие эффекты являются вторичными повреждениями. В большинстве случаев объём вторичных повреждений превышает объем первичных.

Таким образом, патогенез каждой болезни представляет собой патогенетическую цепь, образованную из многочисленных звеньев, состоящих из пары патогенетических процессов, из которых один – это причина, а второй – следствие. Впоследствии процесс, который был следствием, становится причиной и т.д.

Например, при кровотечении одной из многочисленных патогенетических причинно-следственных цепей, является следующая: кровопотеря - анемия – гипоксемия – гипоксия миокарда – уменьшение сократимости – уменьшение сердечного выброса – снижение пер фузии органов - клеточные повреждения – недостаточность органов.

В патогенезе и развитие болезни не все причинно-следственные звенья патогенетической цепи играют одинаковую роль. При анализе патогенеза большинства болезней было установлено, что в каждом заболевании существует пара патогенетических процессов, названная *основным звеном,* от которой зависит поддержание всей цепи, и при удалении которой происходит дезинтеграция цепи, а развитие болезни прерывается.

Прагматическое значение этого постулата заключается в том, что для остановки развития болезни нет необходимости, и даже возможности, устранить все патологические феномены, а достаточно только устранить основное звено и вся патогенетическая цепь разрушится. Например, при кровотечении основным звеном, которое запускает различные патологические процессы (гипоксия мозга с комой, гипоксия миокарда с сердечной недостаточностью, гипоксия почек с почечной недостаточностью и др.), является постгеморрагическая анемия, а устранение основного звена путем переливания крови устраняет одномоментно и патологические процессы во всех органах.

В развитии большинства хронических заболеваний, имеющих несколько четко различимых клинических периодов, возникают и последовательно замещают друг

друга несколько основных звеньев, которые доминируют лишь в определённые периоды развития болезни. Эти процессы называются *ведущими* звеньями патогенеза. Задача врача состоит в том, чтобы проследить последовательность смены ведущих звеньев и своевременно заметить переход одного периода болезни в другой. Это необходимо для применения адекватного патогенетического лечения, направленного на устранение ведущего патогенетического звена. Например, в развитии ожоговой болезни можно четко разграничить периоды ожогового шока, токсемии, бактериемии, ведущие патогенетические звенья которых различны и требуют специфического патогенетического лечения.

В отличие от этиотропного лечения, направленного на устранение причины и неблагоприятных условий, патогенетическое лечение предполагает устранение патогенетических факторов.

Развитие и разветвление патогенетической цепи болезни может привести к появлению феноменов, эффект которых схож с действием первопричины – в этом случае патогенетическая цепь замыкается, превращаясь в *порочный круг*. Особенность этого круга состоит в том, что последний эффект из цепи усиливает повреждение, вызванное действием первопричины. Таким образом, имеет место последовательное, многократное повторение (реверберация) патогенетической цепи, однако с каждым витком повреждения усиливаются. Следовательно, имеет место эскалация повреждений в форме спирали, направленной в сторону нарастания повреждений, которая приводит к достижению уровня, несовместимого с жизнью. Примечателен тот факт, что организм самостоятельно не может прекратить развитие этих патологических феноменов, из-за чего подобный патогенетический самоподдерживающийся круг называется порочным.

Таким образом, *порочный круг* - это замкнутая патогенетическая цепь причин и эффектов, в которой последний эффект действует подобно первой причине. Например, при общем действии на организм низких температур имеет место снижение катаболических процессов и, следовательно, снижение термогенеза; таким образом, замедление катаболических процессов имеет тот же эффект, что и действие первопричины – снижение температуры тела. Подобные порочные круги встречаются при каждом заболевании, а задача врача состоит в их выявлении и прерывание путем терапевтических вмешательств.

3.3. Роль реактивности организма в возникновении и развитии болезни

Описанные выше закономерности составляют главные механизмы возникновения и эволюции патологических проявлений заболеваний – структурных изменений и функциональных нарушений. Однако, даже в мире неживой материи каждое действие порождает противодействие, т.е., ответ, реакцию. Болезнь не состоит исключительно из разрушений, а живой организм, как и вся живая материя, наделен дополнительно реактивностью – способностью отвечать на каждое действие, приходящее из внешней или внутренней среды, в том числе и на повреждения, возникшие под действием вредных факторов. Ответная реакция организма состоит в адекватном изменении структуры и функций в соответствии с действием повреждающего фактора. Таким образом, на

повреждающее действие вредного фактора организм отвечает различными реакциями, преимущественно целесообразного биологического характера.

Реактивность организма проявляется посредством *реакций* – элементарных ответных действий организма на физиологические и патогенные факторы. В этом контексте болезнь это не результат воздействия вредного фактора, а результат взаимодействия вредных факторов с живым реактоспособным организмом и включает в себя как патологические деструктивные, так и физиологические явления, направленные на восстановление нарушенного гомеостаза.

Прагматичное значение этого постулата состоит в том, что терапевтическая тактика врача должна состоять из мероприятий направленных на ограничение повреждающего действия патогенного фактора и, одновременно, из мероприятий, направленных на поддержание и усиление физиологических реакций поддерживающих гомеостаз.

В биологическом плане реактивность различается у разных биологических видов (видовая реактивность), а у людей различается еще и по расовым и этническим особенностям (расовая и групповая реактивность), по индивидуальным особенностям (половая, возрастная реактивность и т.д.). Эти критерии классификации имеют большое практическое значение, т.к. врач должен постоянно помнить о нормальных параметрах индивидуальной реактивности конкретного пациента (в зависимости от его расы, пола, возраста, наследственности и т.д.).

Способностью реагировать обладают не только целостные организмы, но также молекулы, клеточные органеллы, клетки, ткани, органы и системы многоклеточных организмов. Этот факт позволяет говорить о реактивности в широком биологическом плане как о явлении иерархически организованном на разных уровнях организма.

В медицинском прагматическом обиходе понятие реактивности используется в смысле реактивности организма - совокупность реакций каждого иерархичного уровня организма (клеток, тканей, органов, систем).

Главный биологический смысл реактивности состоит в сохранении биохимического, структурного, функционального и психического гомеостаза организма, соответствующего биологическому виду и индивиду, существующего в разнообразных условиях окружающей среды. Адекватно реагируя на возмущающие воздействия среды, организм корректирует изменения, произведенные этим воздействием, сохраняя свою целостность, структурный и функциональный гомеостаз внутренней среды.

Таким образом, реактивность обеспечивает видовую и индивидуальную резистентность – способность противостоять воздействию среды и сохранять свою биологическую идентичность (биологическое постоянство). Следовательно, в паре диалектических категорий реактивность – резистентность (постоянство), главенство принадлежит постоянству. Именно постоянство вида и индивида является главной биологической целью, в то время как реактивность лишь средство для достижения этой цели.

Как было упомянуто выше, способность реагировать на изменения среды является свойством всех структур организма на всех уровнях его организации.

Так, некоторые сложные молекулы изменяют свои свойства при изменении параметров среды. Например, сродство гемоглобина к кислороду меняется при изменении концентрации кислорода и углекислого газа, значения pH, температуры, что проявляется определенным характером кривой диссоциации оксигемоглобина. Так же и активность пищеварительных ферментов зависит от реакции среды.

Клеточные органеллы отвечают на различные стимулы репликацией ДНК ядра, интенсификацией синтеза белков в рибосомах, изменением соотношения между окислительными процессами и фосфорилированием в митохондриях, производством лизосомами атомарного кислорода и галлогенатов, индукцией синтеза или активацией различных ферментов.

Примерами клеточной реактивности могут служить элементарные клеточные реакции, такие как деление, возбуждение, секреция, экскреция, сокращение, фагоцитоз, апоптоз, изменение скорости регенерации тканей, модификация клеточного дыхания.

Тканевая реактивность проявляется посредством комплексных реакций на уровне тканей: гипо- и гиперплазией, гипо- и гипертрофией при функциональной нагрузке.

На уровне органа реактивность проявляется посредством изменения питания, метаболизма, циркуляции крови и т.д.

Реакции систем организма инициируются изменением собственных функциональных параметров системы либо стимулами, приходящими от других систем или из окружающей среды. Вектором системных реакций является поддержание гомеостаза системы и организма. Например, постоянство артериального кровяного давления поддерживается посредством реакций со стороны сосудов и сердца; эти реакцияи включается как при изменениях функций самих этих структур, так и стимулами поступающими из других систем (нпример, от дыхательного аппарата). Другим примером реактивной структуры является иммунная система, которая реагирует на контакт с любым ксеногенным антигенным веществом посредством специфических иммунных реакций.

Реактивность целостного организма определяется реактивностью всех уровней его организации и подчинена стратегическим целям организма. Реактивность организма выражается интегральными комплексными реакциями как физиологического характера (двигательные акты, добывание пищи, воспроизведение, самосохранение), так и патологического (стресс, шок, болезнь).

Субстрат реактивности включает много структур с различными функциями: аппарат восприятия действий раздражителя и детекторы изменений параметров гомеостаза, компаратор, который сравнивает значение актуальных параметров с нормативными значениями, хранящимися в генетической памяти, аппарат, который вырабатывает ответ и аппарат, который осуществляет ответ - эффектор.

В зависимости от характера и интенсивности реакций они могут иметь физиологический либо патологический характер.

Физиологическая реакция адекватна качеству и силе раздражителя и направлена на сохранение гомеостаза. В случае, когда реакция не соответствует качественным и количественным критериям раздражителя (избыточна или недостаточна по сравнению с силой раздражителя, не имеет приспособительного характера), речь идет о *патологической реакции*. В общих чертах патологическая реакция характеризуется тремя неадекватностями: качественной, количественной и индивидуальной.

Качественное соответствие реакций и раздражителя состоит в том, что реакция, вызванная раздражителем, направлена на устранение антигомеостатических последствий, вызванных его действием. Количественное соответствие - это соответствие интенсивности реакций организма и объема нарушения гомеостаза, вызванного раздражителем. Реактивность, которая соответствует объему нарушения гомеостаза

и которая носит приспособительный характер, называется *нормоергией*. Параметры нормоергической реактивности для населения, однородного по расе, полу, возрасту, конституции, устанавливаются скринингом и считаются нормативными для большинства представителей однородных социальных слоев. Реактивность с таким характером наиболее оптимальна и обеспечивает устойчивость организма, способствуя сохранению его гомеостаза.

У некоторых людей наблюдается реактивность, которая превышает диапазон нормоергии и называется *гиперергией*. У других лиц реактивность находится ниже пределов нормы – это *гипоергия*.

Как правило, уровень реактивности соответствует уровню устойчивости и, таким образом, нормоергия соответствует оптимальной устойчивости. Колебания реактивности в физиологическом диапазоне сопровождаются однонаправленными изменениями устойчивости. Например, интенсивность иммунного ответа на внедрение в организм антигена, измеряемого титром антител, всегда является и величиной устойчивости к инфекциям. Исключениями из этого правила являются случаи, когда повышенная реактивность (гиперергия), становясь причиной повреждений, ассоциируется с уменьшением устойчивости (например, в аллергических реакциях реактивность избыточна, а устойчивость минимальна). Недостаточная реакция организма – гипоергия, не обеспечивает надежной защиты организма от вредных факторов. Лишь в некоторых случаях гипоергия является проявлением повышенной устойчивости организма (например, у иммунизированных людей отсутствует видимая реакция в месте внедрения инфекционного фактора, однако, благодаря иммунитету, устойчивость является максимальной).

Исходя из этих предпосылок, задачей врача в случаях измененной реактивности (сниженная или избыточная) состоит в доведении реактивности до нормативной интенсивности, характерной конкретному лицу – избыточная реактивность будет ослаблена, а недостаточная - стимулирована. В настоящее время для этих целей практическая медицина располагает множеством возможностей - иммуностимуляторы и иммуносупрессоры, провоспалительные и противовоспалительные средства, пирогенные средства и антипиретики и т.д.

Физиологическая реактивность проявляется посредством физиологических реакций – реакций количественно и качественно адекватных раздражителю и ориентированных на поддержание или восстановление гомеостаза, нарушенного действием повреждающего фактора. Следует подчеркнуть, что физиологические реакции запускаются действием на организм как физиологических раздражителей, так и вредных факторов, поэтому, основным критерием качества физиологических реакций является не характер раздражителя, а тенденция к восстановлению гомеостаза.

В контексте изложения концепции о болезни ограничимся описанием лишь физиологических реакций, разворачивающихся в ответ на повреждения, вызванные вредным фактором. Они систематизируется в несколько категорий.

А. Приспособительные реакции, посредством которых здоровый организм адаптируется к новым условиям существования, отличными от предыдущих. Приспособительные реакции служат для сохранения гомеостаза организма. Диапазон интенсивности и длительности действия факторов, при которых организм еще сохраняет гомеостаз, характеризует его приспособительной способность – приспособляемость.

Приспособляемость зависит как от биологического вида, так и от индивидуальных особенностей – пола, возраста, конституции и т.д. Т.о., приспособляемость - это важное индивидуальное качество в определении здоровья.

Б. Защитные реакции, посредством которых организм защищается от действия патогенного фактора. Эти реакции осуществляются посредством:

а) барьеров, которые препятствуют контакту организма с вредным фактором и проникновению его во внутреннюю среду (механические барьеры – кожа, слизистые; химические барьеры – секреты кожи, пищеварительных желез; местные иммунные барьеры – лизоцим, секреторные антитела в составе секрета слизистых и т.д.);

б) смягчения действия патогенного фактора уже проникшего во внутреннюю среду (буферные системы, органы иммунитета, детоксикация в печени и т.д.);

в) удаление патогенного фактора, проникшего в организм (экскреторные органы, испарение через легкие, чихание, кашель, рвота, диаррея и т.д.);

г) образование барьеров *de novo*, которые ограничивают контакт организма с патогенным фактором (инкапсуляция, грануляция, петрификация очага воспаления).

В. *Компенсаторные реакции,* посредством которых организм компенсирует дефекты структур и дефицит функций некоторых органов посредством избыточной функции (или избыточной структуры) других органов-синергистов, которые изначально не были повреждены. Компенсаторные реакции могут проявляться:

а) на субклеточном уровне (повреждение митохондрий ведет к усилению функции неповрежденных органелл);

б) на тканевом уровне (уменьшение количества клеток в органе ведет к увеличению функции неповрежденных клеток);

в) на уровне органа (заболевание одного из парных органов ведет к гиперфункции неповрежденного органа);

г) на уровне системы (сердечная недостаточность ведет к спазму периферических артериол);

д) на уровне организма (недостаток эритроцитов при кровотечении ведет к активизации легочной вентиляции, интенсификации эритропоэза). Биологический смысл компенсаторных реакций на любом уровне - это сохранение структурного и функционального гомеостаза организма.

Г. *Репаративные реакции,* посредством которых организм восстанавливает структурный и функциональный дефицит, образовавшийся в результате повреждающего действия патогенного фактора. Репаративные реакции зависят от уровня повреждения и могут развиваться на молекулярном уровне (самовосстановление поврежденных молекул ДНК), субклеточном (восстановление клеточных органелл), на тканевом и органном уровнях. Смысл репаративных реакций состоит в восстановлении структурного и функционального гомеостаза.

Все физиологические реакции (приспособительные, защитные, компенсаторные и репаративные) ориентированы на поддержание гомеостаза организма посредством предотвращения действия патогенного фактора или посредством восстановления структурного и функционального гомеостаза организма, нарушенного патогенным фактором.

В отличие от перечисленных четырех типов биологически значимых физиологических реакций, ориентированных на поддержание гомеостаза, и в конечном итоге, на самосохранение индивидуума, в некоторых случаях могут развиться и патологи-

ческие реакции, имеющие антигомеостатический характер и направленные на разрушение организма.

Патологическая реакция это - элементарный акт организма, вызванный действием как патогенных так и физиологических факторов, неадекватный раздражителю с точки зрения качества и количества. Патологические реакции представляют деструктивный элемент в рамках заболевания.

При определении биологического смысла реакции наблюдаемой у пациента (физиологическая либо патологическая), от которого зависит адекватное вмешательство врача, необходимо принять во внимание и диалектический характер физиологических реакций, содержащих определенные противоречия.

Физиологические реакции, помимо положительного значения для организма, могут также провести к дисгомеостатическим изменениям (например, учащенное дыхание при гипертермии, будучи приспособительной реакцией, может привести к обезвоживанию и к дыхательному алкалозу). В дальнейшем, эти последствия физиологических реакций будут сами нуждаться в медицинской коррекции.

Реакции организма носят конкретный характер в каждом отдельном случае: одна и та же реакция организма, встречаемая при различных заболеваниях, может иметь в одном случае защитный, физиологический характер, а в другом - патологический характер (например, диаррея при пищевой интоксикации имеет защитный характер, в то время как при холере она является исключительно патологической). Врач должен дифференцировать характер этих реакций в обоих случаях, поскольку терапевтическая тактика будет диаметрально противоположной – стимулирование диарреи слабительными в случае интоксикации и прекращение диарреи в случае холеры.

Физиологические реакции носят двойственный характер – одна и та же реакция в разных случаях может иметь приспособительный либо компенсаторный характер. Например, легочная гипервентиляция у здоровых людей в условиях высокогорья носит приспособительный характер и не нуждается в терапевтическом вмешательстве, а та же гипервентиляция у сердечных больных на уровне моря носит компенсаторный характер и нуждается в медицинском вмешательстве.

Конечным результатом патогенеза является *болезнь*. В контексте взаимоотношений между этиологическим фактором и организмом, болезнь представляет неделимое сочетание повреждений, направленных на дезинтеграцию организма, и реакций организма, направленных на поддержание его целостности. От соотношения этих двух тенденций зависит возможность развития болезни. Эволюция заболевания в сторону выздоровления или смерти также зависит от соотношения между характером и объемом повреждений и характером и интенсивностью реакций организма. Следует отметить, что это соотношение является величиной относительн: последствия повреждений определяются не только их объемом, но и интенсивностью реакций организма. Неблагопрятные последствия могут наступить не только при действии сильного патогенного агента, но и при действии слабого агента на ослабленный организм. Прагматическая важность этого постулата состоит в возможности направлять течение заболевания в сторону выздоровления. Это может быть обеспечено как посредством уменьшения деструктивного действия патогенного фактора и ограничения структурных повреждений и функциональных нарушений, так и посредством стимулирования физиологических приспособительных, защитных, компенсаторных и восстановительных

реакций. Например, при язве желудка медицинское вмешательство проводится как для подавления действия ульцерогена (антибактериальная терапия, снижение желудочной кислотности), так и для стимулирования регенерации слизистой желудка.

Импульсом для развития заболевания является противодействие двух диалектических противоположностей – повреждений, ориентированных на дезинтеграцию организма, и гомеостатических реакций, направленных на сохранение целостности организма.

Движущими силами развития заболевания являются, с одной стороны, накопление повреждений в объеме достаточном для перехода одного качества (здоровый организм) в другое (больной организм), а с другой стороны - накопление гомеостатических реакций, которые препятствуют этим изменениям или способны вернуть больной организм к предыдущему качеству – к здоровью.

Вектор развития заболевания - это диалектическое двойное отрицание: *здоровый организм – больной организм – выздоровевший организм* или другой вариант: *здоровый организм – больной организм – неживая материя (смерть).* Как видно, в обоих случаях итог заболевания представляет собой двойное отрицание.

4. ОБЩАЯ НОЗОЛОГИЯ

4.1. Понятие здоровье и болезнь
4.2. Классификация болезней
4.3. Периоды развития болезни
4.4. Структура болезни

4.1. Понятие здоровье и болезнь

Понятия здоровье и болезнь являются двумя взамосвязанными диалектическими категориями, которые подчиняются всем диалектическим законам и могут изучаться только вместе через сравнение.

До настоящего момента ведутся дискуссии о сущности здоровья и болезни, а результатом этих дискуссий являются многочисленные определения этих понятий в философском, социальном, юридическом, биологическом и медицинском плане. Эти определения, вопреки их софистическому характеру, для практического врача имеют лишь абстрактное значение.

Всемирная Организация Здоровья определяет здоровье как "... состояние физического, духовного и социального комфорта, а не только отсутствие заболевания или физических дефектов". Лаконичное, близкое к афоризму, это определение не может служить ни отправной точкой, ни руководством в деятельности практического врача. Более утилитарным для врача является определение здоровья посредством понятия *нормы*. В своей практической деятельности врач не в состоянии определить степень психического, физического и социального комфорта пациента, с тем, чтобы установить наличие болезни. Врач собирает субъективную и объективную информацию о пациенте (субъективные ощущения и информация сообщаемая пациентом во время общения с врачом), определяет параметры структурного, функционального, биохимического и психического гомеостаза и, сравнивая эту информацию с известным эталоном признанного нормативным, определяет в какой мере параметры конкретного пациента

отличаются от нормы. Это позволяет создать представление о состоянии здоровья или наличия заболевания у конкретного пациента.

В связи с вышеизложенным, возникает необходимость определения понятия нормы.

Норма это определяемое посредством скрининга среднестатистическое значение морфологических, функциональных, биохимических и психических параметров организма человека определенной расы, пола, возраста, конституции в определенных условиях существования. Норма - это конкретная категория, специфичная для данной группы населения. Например, в случае, когда у человека не регистрируются изменения морфологического гомеостаза (данные рентгенографии, ультрасонографии, эндоскопии, компьютерной томографии), биохимического гомеостаза (данные биохимического исследования крови, спинно–мозговой жидкости, мочи, желудочного и дуоденального содержимого), функционального гомеостаза (данные ЭКГ, ЭЭГ, спирограммы, электромиограммы), сохранен психический гомеостаз (данные различных психологических тестов), сохранена приспособляемость (проба с физической нагрузкой) можно заключить с высокой вероятностью, что человек здоров. Именно таким образом поступает врач с пациентом, а не оценивает степень "физического, духовного и социального комфорта ".

Норма - это не статичная категория и не может характеризоваться только одной фиксированной цифрой. Все параметры организма человека (биохимические, морфологические, функциональные) зависят как от генотипа, так и от фенотипа, функционального состояния человека и условий существования. Жизнеспособность человека как биологической единицы выражается приспособляемостью – способностью организма изменять физиологические параметры в соответствии с условиями жизни и сохранять неизменность жизненных функций в изменчивых условиях существования. Здоровье – это не только состояние, характеризующееся нормальными значениями параметров организма в оптимальных условиях и в состоянии физического и психического покоя, но также и способность сохранять гомеостаз организма в диапазоне колебаний внешних условий характерных для ареала проживания. По этой причине установление значений параметров организма в оптимальных условиях и в состоянии покоя недостаточно для определения состояния здоровья человека - необходимо определить характер и диапазон изменений этих параметров при адекватной нагрузке. Только в том случае, если организм в состоянии ответить на нагрузку адекватным изменением параметров, можно считать его здоровым. В связи с этим, были определены нормативные значения колебаний параметров организма в зависимости от условий существования и степени функциональной нагрузки.

Здоровье характеризуется нормативными значениями морфологических, функциональных, биохимических параметров организма в оптимальных условиях физического и психического покоя и нормативными изменениями этих параметров при дозированном изменении условий существования. Обобщая это определение можно утверждать, что *здоровье это способность организма сохранять структурный, функциональный, биохимический и психический гомеостаз в изменяющихся условиях существования.*

Болезнь это диалектический антипод здоровья. Следуя контексту оценки здоровья, болезнь может быть определена как *новое качественное состояние организма,*

которое появляется при действии вредных факторов и характеризуется гомеостатическим дисбалансом (морфологическим, функциональным, биохимическим и психическим), нарушением приспособляемости, социальным дизадаптацией, потерей работоспособности и социально – экономической ценности на определенный период времени.

Спорным является понятие "преморбидное состояние" или предболезнь, предложенное русским ученым С.М.Павленко. Преморбидное состояние было определено автором как специфический период, который предшествует заболеванию и который приравнивается либо к латентному периоду заболевания (для инфекционных заболеваний – инкубационный период), либо к действию факторов риска для некоторых заболеваний (состояние прединфаркта, предрака и т.д.). По мнению русского патофизиолога А.Д.Адо, понятие " преморбидное состояние " не универсально для нозологии в целом и не встречается во всех болезнях.

4.2. Классификация болезней

В настоящее время зарегистрированы в качестве заболеваний более тысячи самостоятельных нозологических единиц, которые подразделяются на классы по многим принципам классификации. Приведем дишь некоторые для иллюстрации.

А. *Классификация по причине вызвавшей болезнь (по этиологии):*

а) инфекционные

б) неинфекционные

в) профессиональные

г) наследственные

д) метеопатии.

Б. *Анатомо – топографическая классификация (по локализации повреждений):*

а) сердечно-сосудистые

б) дыхательные

в) желудочно-кишечные

г) моче – половые

д) заболевания нервной системы и т.д.

В. *Классификация по половому и возрастному принципу:*

а) гинекологические

б) андрологические

в) детские

г) гериатрические.

Г. *Классификация по способу распространения:*

а) заразные (инфекционные);

б) эндемические.

4.3. Периоды развития болезни

Общая нозология описывает периоды развития общие для всех заболеваний, независимо от этиологии и их характера, в то время как *частная нозология* описывает развитие каждого конкретного заболевания.

Каждое заболевание представляет собой комплексный процесс, который

развивается в соответствии с диалектическими законами и проходит в своем развитии определенные общие для всех заболеваний периоды. Эти периоды характеризуют самые общие закономерности начала, кульминации и разрешения заболевания. Понятно, что особенности этиологического фактора и больного организма оставляют свой отпечаток, изменяя детали эволюции заболевания.

В эволюции всех заболеваний выделяются четыре периода: латентный, продромальный, период полного развития и разрешения или окончания заболевания.

А. *Латентный период* (для инфекционных болезней – инкубационный период) начинается одновременно с действием патогенного фактора и заканчивается при появлении первых клинических проявлений заболевания. В абсолютном хронологическом выражении его продолжительность может составить от секунд (действие электрического тока) и до многих лет (например, проказа). Хотя в латентном периоде отсутствуют внешние проявления заболевания (видимые повреждения, нарушения гомеостаза, потеря адаптации, физический, психический и социальный дискомфорт), скрытость этого периода мнимая и зависит лишь от разрешающей способности используемых диагностических методов. Без сомнения, отсутствие клинических проявлений болезни, воспринимаемых врачом или даже пациентом, не исключает наличие изменений на молекулярном, субклеточном, клеточном уровне недоступных современным методам исследования. То, что не может быть установлено клиническими методами (повреждения на клеточном и субклеточном уровне, следы биохимических веществ, продукты жизнедеятельности микроорганизмов, чужеродные антигены, ксеногенный наследственный материал), может быть выявлено посредством чувствительных биохимических, иммунологических методов, реакцией цепной полимеризации ДНК, посредством электронной микроскопии и т.д. Одновременно с увеличением возможностей диагностических методов, латентный период будет постепенно сокращаться, с тем чтобы, в конце концов, полностью исчезнуть из медицинского обихода.

Вопреки названию “латентный период” на его протяжении в организме происходят события важные для дебюта и дальнейшей эволюции заболевания. Например, в случае инфекционных заболеваний происходит размножение и накопление в организме патогенных микробов до количества достаточного чтобы вызвать значительные повреждения (“критическая масса” патогенного фактора), накопление повреждений до критического уровня (“критическая масса” повреждений), достаточных для трансформации поврежденной структуры в новое качество (здоровая клетка – “больная” клетка, здоровый орган – “больной” орган, здоровый организм – больной организм). Этот критический уровень повреждений выражается числом поврежденных молекул, которое делает невозможным функционирование клеточных органелл, числом поврежденных органелл, которое делает невозможным функционирование клеток, числом поврежденных клеток, которое делает невозможным функционирование органа и т.д. Клинически латентное течение длится в этом случае до тех пор, пока повреждения не достигнут уровня органа, системы или организма и тогда “скрытые” повреждения проявятся клинически.

Одновременно с накоплением структурных повреждений и функциональных нарушений имеет место и развертывание реакций организма (адаптивных, защитных, компенсаторных, репаративных). Таким образом, даже начало заболевания представ-

ляет взаимодействие патогенного фактора с организмом, сочетание повреждений с физиологическими реакциями, результат которого будет зависеть от соотношения этих двух феноменов. Например, в случае преобладания реакций организма, заболевание может быть прервано даже в латентном периоде; при преобладании разрушающих сил и при накоплении критической массы повреждений, заболевание переходит в следующий период развития.

Прагматическая значимость латентного периода (в особенности инкубационного периода инфекционных заболеваний) определяется возможностью для врача вмешаться специфическими средствами профилактики и терапии (например, специфическая иммунная сыворотка) и неспецифическими средствами для сдвига равновесия сил в ползу организма и, таким образом, прервать заболевание уже в зачаточном периоде.

Б. Продромальный период (период предвестников болезни) длится от появления первых клинических проявлений и до полного развития заболевания. В этот период преобладают общие симптомы без конкретной топографической локализации в определенных структурах (общая слабость, физическая и психическая астения, отсутствие аппетита, желудочно–кишечный дискомфорт, чувство неопределенной, нелокализованной боли, лихорадка и т.д.). Как правило, проявления продромального периода носят неспецифический характер и встречаются при многих заболеваниях. По этой причине в продромальном периоде трудно установить характер заболевания и идентифицировать его (установить диагноз).

В организме в продромальном периоде продолжается накопление повреждений и развитие реакций. Результат этих процессов будет зависеть от соотношения противоположных тенденций (разрушения и сохранения организма) и может закончиться прерыванием заболевания либо прогрессивной эволюцией и переходом в следующий период.

Прагматическая значимость продромального периода состоит в том, что врач, даже не зная диагноза заболевания, может предпринять неспецифические меры для укрепления сил организма и смягчения деструктивных тенденций и таким образом повернуть течение заболевания в сторону выздоровления. Например, в этом периоде могут быть предприняты меры неспецифической терапии (качественное питание, приём витаминов, микроэлементов, адаптогенов и т.д.).

В. Период полного развития болезни длится от возникновения всех проявлений заболевания, включая и специфические для конкретной болезни, до его разрешения. В этом периоде и повреждения и реакции организма достигают кульминационной точки развития. Исход заболевания, таким образом, будет зависеть от соотношения этих двух противоположных тенденций. В этом периоде возможно применение как неспецифической, так и специфической терапии: этиотропной терапии, направленной на устранение действий патогенного фактора и неблагоприятных условий, патогенетической терапии, направленной на ликвидацию патогенетических факторов, которые составляют главное или ведущее звено патогенеза, симптоматическую терапию, ориентированную на ликвидацию симптомов, которые грозят тяжелыми последствиями.

Г. Период разрешения болезни. В зависимости от объема и характера повреждений с одной стороны и интенсивности реакций организма и объема терапевтического вмешательства с другой стороны, болезнь может завершиться полным выздоровле-

нием, неполным выздоровлением, переходом в патологическое состояние или смертью организма.

Полное выздоровление- это восстановление поврежденных структур и нарушенных функций, восстановление гомеостаза, приспособляемости организма и социальная реабилитация индивидуума. Тем не менее, неправильно утверждать, что полное выздоровление есть возвращение организма в состояние, предшествующее заболеванию: выздоровевший организм представляет новое качество, отличающееся от такового до заболевания (например, приобретением иммунитета против инфекций и т.д.).

Неполное выздоровление - это наиболее частый вариант в практической медицине и представляет собой сохранение после болезни стойких остаточных явлений (дефицит структуры), который, однако, компенсируются и выздоровление кажется полным.

Вариантом разрешения заболеваний является его завершение посредством перехода в *патологическое состояние* – стационарный, стойкий процесс, без видимой динамики или с полным отсутствием динамики, сохраняющийся длительное время, максимально – на протяжении жизни и который не компенсируется, обусловливая дефицит функции. Патологическое состояние ограничивает приспособляемость организма и препятствует социальной реабилитации индивидуума (например, ампутация пораженной конечности при гангрене).

Смерть организма - это переход в новое качество и представляет собой результат абсолютной недостаточности реакций организма необходимых для поддержания гомеостаза в диапазоне совместимом с жизнью.

4.4. Структура заболевания

Независимо от этиологии все болезни состоят из стереотипных элементов - *повреждений* и *реакций организма*. Клинически это проявляется *симптомами* – элементарными проявлениями болезни. При каждом заболевании повреждения и реакции организма образуют типичные комплексы – *патологические процессы*. Клиническим эквивалентом патологических процессов являются *синдромы*.

Патологический процесс представляет собой совокупность событий, происходящих на всех уровнях организации организма от момента действия патогенного фактора и до завершения. Таким образом, патологический процесс может быть локализован на любом уровне иерархической организации организма: клеточном, тканевом, органном, системном и на уровне целостного организма, соответственно составляя клеточные, тканевые, органные, интегральные патологические процессы. Он включает повреждения и физиологические реакции организма. Патологический процесс представляет ядро заболевания, определяя его сущность и специфику. Каждое заболевание состоит по крйней мере из одного, а чаще из нескольких, патологических процессов. Патологический процесс, локализованный в определенной структуре, вызывает посредством различных патогенетических механизмов генерализации и локализации множественные реакции со стороны других неповрежденных вредными факторами структур.

Патологический процесс и индуцированный им реакции организма составляют болезнь. Таким образом, патологический процесс - это явление, ограниченное

пределами клетки, ткани, органа, системы, тогда как заболевание - это явление, охватывающее весь организм. Отношения между патологическими процессами и болезнью могут быть проиллюстрированы на симметричных примерах патологический процесс–болезнь: язва желудка – язвенная болезнь; ожог – ожоговая болезнь; артериальная гипертензия – гипертоническая болезнь и т.д.

Патологический процесс имеет свои закономерности возникновения, появления, развития и разрешения. Общая патология включает также понятие *типического патологического процесса* – патологического процесса имеющий одинаковые проявления независимо от этиологического фактора, который его вызвал, биологического вида и от органа, в котором он локализован. Это, конечно, не предполагает во всех случаях абсолютно идентичную картину типического патологического процесса. Видовые и индивидуальные черты больного организма, особенности пораженного органа, свойства патогенного фактора модулируют клиническую картину типических патологических процессов. Комбинация типического патологического процесса и особенностей этиологического фактора, пола, возраста, конституции и т.д. формирует единственную неповторимую картину каждого случая заболевания.

Типические патологические процессы развиваются на различных уровнях иерархической организации организма – на клеточном (клеточные повреждения, дистрофии, некроз), тканевом и органном (воспаление) и на уровне целостного организма (нарушение общего теплового, биохимического, водного, кислотно-щелочного гомеостаза).

В заключении отметим, что в структуру болезни входят следующие элементы: *повреждения, физиологические реакции, патологические реакции, патологические процессы.* Эти явления носят маску различных диалектических категорий – причины и следствия, формы и содержания, структуры и функции, местного и общего, сущности и явления, специфического и неспецифического и т.д. Взаимоотношения между этими основными элементами болезни подчиняется диалектическим законам – единства и борьбы противоположностей, перехода количественных изменений в качественные, отрицание отрицания. Совокупность связей между всеми элементами болезни определяет импульс, движущие силы и вектор развития заболевания.

5. ОБЩИЙ САНОГЕНЕЗ

Общий саногенез (от лат. *sanitas* – здоровье; *genesis* – порождать) – это раздел общей нозологии, который изучает общие законы выздоровления – восстановления поврежденных структур и нарушенных функций после болезни. *Частный саногенез* изучает процессы выздоровления при каждом конкретном заболевании.

Понятие саногенеза было сформулировано русским патофизиологом С.М.Павленко году как динамический комплекс защитно-приспособительных физиологических и патофизиологических механизмов, развивающихся при действии патогенного фактора на организм. Саногенетические механизмы функционируют на протяжении всего морбидного процесса (с периода предболезни и до выздоровления) и ориентированы на восстановление саморегуляции организма.

В определении этого процесса важно утверждение, что *саногенез* (механизмы выздоровления) - это диалектическое противопоставление *патогенезу* (механизмы

заболевания) и что механизмы саногенеза начинают работать уже в начале заболевания, а не только в определенный период, клинически обозначенный как инволюция болезни. В то время, как общие механизмы заболевания ориентированы на дезинтеграцию организма как биологической единицы, вектор механизмов саногенеза направлен на сохранение гомеостаза и целостности организма.

Таким образом, на протяжении всего заболевания имеет место противопоставление патогенетических механизмов саногенетическим, а конечный результат будет зависеть от соотношения этих двух тенденций.

Саногенетические механизмы классифицируются в первичные и вторичные.

Первичные саногенетические механизмы включают приспособительные, защитные и компенсаторные реакции. Общей характеристикой первичных саногенетических механизмов является тот факт, что они включаются до появления повреждений и направлены на *поддержание* организма, подверженного действию патогенного фактора.

Первичные приспособительные саногенетические механизмы, *в* отличие от общих приспособительных механизмов, которые включаются для физиологической регуляции функций здорового организма, находящегося в изменчивых условиях внешней среды, адаптируют организм к действиям патогенных факторов, предотвращая развитие повреждений (например, спазм периферических сосудов адаптирует организм к действию низких температур и препятствует развитию гипотермии).

Первичные защитные саногенетические механизмы защищают организм от вредного действия патогенных факторов, предотвращая его проникновение в организм, разрушая или удаляя его из организма еще до появления повреждений и, в таком случае, предотвращают возникновение болезни (например, механические натуральные барьеры, факторы неспецифического иммунитета из состава секретов кожи, реакции детоксикации в печени).

Первичные компенсаторные саногенетические механизмы восполняют недостаточную функцию структур поврежденных патогенным фактором, останавливая, таким образом, прогрессирование патологического процесса (например, викарная гиперфункция одного легкого при повреждении второго).

О роли первичных саногенетических механизмов русский патофизиолог В.А.Фролов писал, что столько времени, сколько работают первичные саногенетические механизмы заболевания нет, нет даже преморбидного состояния, которое может перейти в состояние болезни лишь в том случае, когда первичные саногенетические механизмы не выполняют своей функции .

При полном истощении или относительной недостаточности первичных саногенетических механизмов возникает патологический процесс, заболевание и в этом случае начинают функционировать вторичные саногенетические механизмы.

Вторичные саногенетические механизмы включают защитные, компенсаторные и терминальные механизмы (как видно, в этой группе отсутствуют приспособительные механизмы).

Вторичные защитные саногенетические механизмы – это те же процессы, наблюдаемые в преморбидном периоде, но теперь они действуют при уже развившемся патологическом процессе и призваны задерживать его развитие.

Вторичные компенсаторные саногенетические механизмы сходны с таковыми

из преморбидного периода, но действуют при развившейся болезни и призваны восстанавливать функции нарушенные патологическим процессом.

Терминальные саногенетические механизмы возникают в экстремальных ситуациях, критических для организма и представляют собой последний резерв организма в условиях тяжелых структурных повреждений и функциональных нарушений, представляющих опасность для существование организма.

Биологическое значение вторичных саногенетических механизмов, в отличие от первичных, это не сохранение, а *восстановление* уже нарушенного гомеостаза.

Ярким примером, иллюстрирующим принципы классификации саногенетических механизмов, является общая гипертермия: все физиологические реакции, которые разворачиваются с момента действия высоких температур и поддерживают гомеотермию, являются первичными саногенетическими механизмами; те же физиологические реакции, которые разворачиваются с момента поднятия температуры тела выше нормы (собственно гипертермия) являются уже вторичными саногенетическими механизмами.

Прагматическая значимость концепции саногенеза состоит в возможности предотвратить заболевание еще в преморбидном периоде посредством консолидации первичных саногенетических механизмов или задержки развития заболевания в любой период его развития посредством стимуляции вторичных саногенетических механизмов. Другой стороной этой концепции является сосуществование и противоборство саногенетических и патогенетических механизмов на всем протяжении заболевания и возможность врача менять равновесие этих процессов в пользу организма как посредством ограничения деструктивных процессов, так и стимуляцией саногенетических механизмов.

ТИПИЧЕСКИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Клеточные типические патологические процессы

Клетка – это атом жизни; повреждение клетки – атом патологии.

Клетка подвержена патогенному воздействию множества экзогенных и эндогенных факторов. Именно с клеточных процессов начинается большинство патологических процессов на уровне ткани, органа, системы, а также интегральные патологические процессы. Знание патогенеза, развития и окончания клеточных патологических процессов, а также клеточных саногенетических механизмов является основой принципов патогенетического лечения всех заболеваний.

Действие экзогенных и эндогенных патогенных факторов на клетку запускает клеточные патологические процессы.

Клеточные патологические процессы – это совокупность последовательных явлений, разворачивающихся в клетке, начиная с момента действия патогенного фактора и до завершения процесса. Клеточные патологические процессы включают повреждения клетки, клеточные дистрофии, апоптоз, некроз. Эти явления на клеточном уровне неразрывно проявляются как собственно повреждениями (структурные изменения и функциональные нарушения; нарушения биохимического, структурного и функционального гомеостаза клетки), так и клеточными реакциями на повреждения (адаптивные, компенсаторные, защитные и репаративные клеточные реакции). Типические клеточные патологические процессы – это те процессы, которые имеют общие черты вне зависимости от вида этиологического фактора и от особенностей клеток.

6. ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТКИ

6.1. Повреждения клеточной мембраны
6.2. Повреждения ядра клетки
6.3. Повреждения эндоплазматического ретикулума
6.4. Повреждения митохондрий
6.5. Повреждения лизосом
6.6. Последствия и общие проявления повреждений клеток
6.6.1. Ферментемия
6.6.2. Гиперкалиемия
6.6.3. Реакция острой фазы
6.6.4. Лихорадка
6.6.5. Стресс

Повреждение клетки – стойкое изменение биохимического, структурного и функционального гомеостаза клетки, возникшее под действием патогенного фактора. Так как повреждения клеток инициируют адаптивные, компенсаторные, защитные и репаративные реакции клетки, правомочно определение повреждения клетки как *клеточный патологический процесс*.

Повреждения, возникшие под непосредственным влиянием патогенного фактора на любую структуру клетки, называются *первичными*. Любое первичное клеточное

повреждение вызывает *вторичные* альтеративные процессы. Вторичные повреждения охватывают последовательно всю клетку вплоть до вовлечения в процесс всех структур клетки, приводя, в конце концов, к ее смерти. Повреждения клетки инициируют также и патологические процессы в соответствующих тканях и органе (*тканевые и органные патологические процессы* – атрофия, склерозирование, воспаление) а также и во внутренней среде (*интегральные патологические процессы* – дисгомеостазы). В свою очередь, вторичные тканевые, органные и интегральные патологические процессы ретроградно вовлекают в процесс как первично поврежденные клетки, так и интактные клетки, увеличивая, таким образом, область поражения до пределов целостного организма.

Следовательно, клеточные патологические процессы, хотя и возникают локально, ведут к его генерализации. Процесс становится общим, интегральным, с преимущественной локализацией на клеточном уровне. Впоследствии эти интегральные процессы вновь локализуются на клеточном уровне, усиливая и умножая повреждения клеток. Многократное чередование явлений генерализации-локализации ведет к усилению и углублению патологического процесса.

Повреждения, вызванные патогенным фактором, ведут к запуску репаративных реакций на уровне клетки, которые, в некоторых случаях, в зависимости от степени альтерации, устраняют эти повреждения, восстанавливая структуру и функции клетки. При относительной недостаточности репаративных реакций в клетке развиваются нелетальные патологические процессы – *клеточные дистрофии*. В случае необратимых повреждений в клетке запускается *апоптоз* – механизм самоуничтожения поврежденной клетки без патогенных последствий для популяции здоровых клеток. В большинстве случаев необратимые повреждения клеток ведут к *некрозу* – неконтролируемой смерти клетки с патогенными последствиями для популяции здоровых клеток и «загрязнением» внутренней среды организма.

Хотя характер повреждений клетки зависит от вида патогенного фактора, а также от особенностей клеток, подвергаемых повреждающему действию, все же повреждения носят и неспецифические черты, зависящие от общих свойств клеток. К *неспецифическим* проявлениям повреждений клетки относят увеличение неселективной проницаемости цитоплазматической мембраны и мембран клеточных органелл, активацию внутриклеточных ферментных систем – протеинкиназ, фосфолипаз, протеаз с соответствующими последствиями, нарушение процессов энергогенеза и др. *Специфические* проявления повреждений клеток представляют собой потерю специфической функции с выходом клеточных компонетов во внутреннюю среду организма (например, внутриклеточные ферменты и др.).

Все клетки организма, происходящие от тотипотентной клетки – зиготы, имеют общие структурные (плазмолемма, гиалоплазма, органеллы) и функциональные (метаболизм, деление) черты. Так как принципиальная структура и основные функции всех клеток человеческого организма схожи, сходны и основные проявления клеточных патологических процессов, поэтому эти процессы могут быть названы *типическими клеточными патологическими процессами*. Только на начальном этапе клеточные патологические процессы и первые патогенетические факторы специфичны для данного патогенного фактора, последующие же патогенетические процессы в большей степени стереотипны, определены морфофизиологическими и генетическими свойствами клетки.

В некоторых случаях повреждения клетки и клеточные патологические процессы играют роль первичного фактора в развитии тканевых, органных и интегральных патологических процессов (например, местная термическая травма ведет к интегральному процессу – ожоговой болезни).

В других случаях повреждение клетки может быть результатом первичных интегральных патологических процессов (например, атмосферная гипобария ведет к гипоксии и клеточным патологическим процессам вплоть до смерти клеток).

Классификация повреждений клеток:

A. По последовательности появления:

a) Первичные повреждения, обусловленные непосредственным действием патогенного фактора;

b) Вторичные повреждения, появившиеся вследствие действия первичных патогенетических факторов.

B. По характеру повреждений:

а) специфические повреждения, соответствующие характеру патогенного фактора;

б) неспецифические повреждения, свойственные многим патогенным факторам.

C. По характеру этиологического фактора:

а) механические;

б) физические (термические, электрические);

в) осмотические;

г) повреждения, вызванные пероксидными радикалами;

д) инфекционные;

е) иммунные (аллергические);

ж) токсические;

з) ферментные;

и) гипоксические;

к) дисциркуляторные;

л) дисметаболические;

м) дисгомеостатические.

D. По локализации:

а) мембранные;

б) митохондриальные;

в) лизосомальные;

г) повреждения ядра (включая мутации);

д) повреждения эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи.

E. По степени повреждения:

а) обратимые;

б) необратимые.

6.1. Повреждения клеточной мембраны

Повреждающее действие патогенного фактора в большинстве случаев направлено на клеточную мембрану, где и локализуются первичные повреждения, в то время как повреждения клеточных органелл носят вторичный характер и опосредованы внутриклеточными расстройствами гомеостаза – последствиями повреждений цитоплазма-

тической мембраны. Наравне с этим возможно прямое действие некоторых патогенных факторов на клеточные органеллы с развитием в них первичных патологических процессов.

Цитоплазматическая мембрана (плазмолемма) состоит из липидов и протеинов. Около 90% мембранных липидов являются фосфолипидами (в частности, лецитин), которые состоят из амфипатических молекул, содержащих гидрофильную и гидрофобную части. Фосфолипиды в составе цитоплазматической мембраны образуют бимолекулярный слой, причем гидрофобные части обоих слоев ориентированы внутрь бислоя, а гидрофильные – к периферии, то есть внутрь и наружу клетки соответственно. Таким образом, внутренняя часть мембраны образована только двумя гидрофобными группировками, что и определяет ее свойства, сходные со свойствами парафина: непроницаемость для воды, ионов и водорастворимых веществ (углеводов, аминокислот), но проницаема для кислорода, двуокиси углерода, спиртов, других жирорастворимых веществ. (Следует отметить, что вода свободно проходит сквозь мембранные каналы и поры.). Другим важным свойством цитоплазматической мембраны является диэлектрическое свойство – высокое электрическое сопротивление и неспособность проводить электрический ток. Диэлектрические свойства определяют и устойчивость клетки к патогенному влиянию электрического тока. Так, нормальная клетка противостоит прямому действию электрического потенциала до 200мВ (собственный электрический потенциал цитоплазматической мембраны возбудимых клеток в среднем равен 70мВ, а митохондриальной мембраны – 175мВ). Липидный бислой на границе двх сред (вода-липиды) обладает межфазовым поверхностным натяжением, которое уравновешивает внутриклеточное гидростатическое давление. Взаимодействие этих сил – поверхностного натяжения и внутриклеточного давления определяет объем клетки. (Следует отметить, что форма клетки определяется цитоскелетом.). Изменение баланса сил ведет либо к уменьшению объема клетки («сморщивание» клетки), либо к его увеличению вплоть до разрыва клетки (цитолиз; в отношении эритроцитов - гемолиз). Кроме того, поверхностное натяжение мембраны способствует саморепарации дефектов липидного бислоя, постоянно возникающих в результате броуновского движения молекул, растворенных в гиалоплазме; это поддерживает целостность и барьерные свойства плазмолеммы. Следовательно, внутриклеточное пространство закрыто для свободного обмена большинства веществ с внеклеточным пространством, за исключением воды, кислорода, углекислого газа, жирорастворимых веществ.

Особенности строения цитоплазматической мембраны (липидный состав с преобладанием фосфолипидов с небольшим количеством триглицеридов и холестерола) определяют низкую точку плавления и сохранение полужидкого состояния при температуре тела, сравнительно небольшую вязкость, что обеспечивают как механическую резистентность мембран, так и текучесть мембраны, возможность флотации («плавучесть»), миграции и ротации молекул белков в пределах мембраны. Ввиду того, что эти свойства зависят от соотношения между триглицеридами, фосфолипидами и холестеролом в составе мембраны, дефицит фосфолипидов, также как избыток триглицеридов и холестерола, ведут к увеличению вязкости мембраны, уменьшая ее текучесть и подвижность белковых структур – рецепторов, ферментов и др.

Вторым компонентом цитоплазматической мембраны являются белки. Молекулы

белков погружены в липидный слой, занимая различные позиции. Интегральные белки полностью «прошивают» цитоплазматическую мембрану, один конец их молекулы находится в межклеточном пространстве, а другой – во внутриклеточном. Периферические белки, занимают только половину липидного бислоя, причем один конец молекулы погружен в цитоплазматическую мембрану, а другой выступает внутрь либо наружу клетки. Мембранные белки выполняют различные функции. Белки-рецепторы воспринимают сигналы из внутренней среды организма и передают их клеткам через систему вторичных мессенджеров. Мембранные белки-антигены характеризуют видовую, индивидуальную и клеточную антигенную специфичность и служат в качестве рецепторов распознавания (*self*-маркеры) для иммунокомпетентных клеток; антигены также участвуют во взаимодействии клеток со специфическими иммуноглобулинами либо сенсибилизированными лимфоцитами. Белки-ионные каналы служат для прохождения ионов и водорастворимых веществ через липидный бислой в клетку и из клетки. Избирательность каналов зависит от конфигурации молекулы вещества и канала, а открытие канала может осуществляться двумя механизмами: потенциалзависимым и рецептором, распознающим вещество. Так, каналы для ионов Na^+ и Ca^{2+} открываются при деполяризации возбудимых клеток под действием раздражителей. Белки - мембранные ферменты обеспечивают различные функции клетки, включая и некоторые защитные реакции. Кроме того, ферментами являются и ионные насосы, активно транспортирующие различные вещества против градиента концентрации с потреблением энергии – ионы Na и K (Na^+, K^+ – АТФ-аза), ионы Ca (Ca^{2+} – АТФ-аза).

Структура клеточной мембраны определяет и её функции: механического барьера, поддержания внутриклеточного гомеостаза путем селективной проницаемости в обоих направлениях для большинства веществ, образование, поддержание и восстановление градиента концентрации для некоторых веществ, поддержание формы и объема клетки, образование, поддержание и восстановление электрического мембранного потенциала, восприятие химических и антигенных сигналов, межклеточная коммуникация.

Углеводы клеточной мембраны почти всегда находятся в комплексе с протеинами либо липидами. Так, большинство интегральных белков – это гликопротеины, а десятая часть липидных молекул – гликолипиды. Углеводная часть этих молекул выступает вне клетки и не связана с мембраной. Другие углеводные производные, называемые протеогликанами, расположены вокруг белкового ядра и прикреплены к внешней поверхности цитоплазматической мембраны, покрывая ее рыхлым углеводным слоем – гликокаликсом. Углеводный состав гликокаликса определяет важные функции и характеристики клетки: отрицательный электрический заряд углеводных групп придает поверхности большинства клеток отрицательный заряд и обусловливает силу взаимного отталкивания, которая противостоит агрегации клеток и их взаимодействию с другими отрицательно заряженными частицами; соединение клеток между собой путем взаимодействия молекул гликокаликса; углеводные группы действуют как рецепторы, которые связывают гормоны и активируют таким образом интегральные белки, к которым они присоединены, запуская целый каскад внутриклеточных ферментных активаций; участвуют в иммунологических реакциях.

Этиология и патогенез повреждений мембраны

Разрушение цитоплазматической мембраны может быть обусловлено множеством причин: механические, физические факторы (электрический ток, поля, излучения,

повышенная либо пониженная температура), гипер- и гипоосмолярность, химические факторы, ферменты, антитела и сенсибилизированные лимфоциты, гипоксия и гипероксия, дисгомеостазы питательных веществ, голодание, ацидоз и алкалоз, дисгидрозы, дисминералозы, нарушения циркуляции крови и др.

Клеточные патологические процессы запускаются первичными повреждениями клеточной мембраны, вызванными действием патогенного фактора. Эти повреждения представляют собой первый патогенетический фактор, специфичный вызывающей причине. Вторичные повреждения, которые представляют собой последующие патогенетические факторы, во многом стереотипны и генетически определены структурой и функциями клетки. Это оправдывает трактовку клеточных патологических процессов как типические, не зависящие от вызывающей причины и от гистофизиологической специфичности клетки.

Первичные повреждения цитоплазматической мембраны носят печать специфичности этиологического фактора и могут быть классифицированы в зависимости от его природы.

А. *Первичные механические повреждения* цитоплазматической мембраны (растяжение, разрыв, образование дефектов, фрагментация) вызваны механическими силами, которые воздействуют непосредственно на клетку. Таким образом, первичным патогенетическим фактором является механическая дезинтеграция мембраны, открытие механического барьера клетка – интерстиций и образование прямых неконтролируемых сообщений между внутриклеточным и межклеточным пространствами. Это приводит к свободному прохождению веществ в обоих направлениях: интерстиций – гиалоплазма и гиалоплазма–интерстиций. Конечный результат – уравновешивание составов этих пространств, проникновение в клетку внеклеточных веществ (напр., Na^+) и выход из клетки веществ, содержащихся в ней (напр., K^+). Дисгомеостаз внутриклеточного пространства делает невозможным нормальное функционирование клеточных органелл с их вовлечением в патогенетическую цепь патологического процесса.

Б. *Электрические повреждения*, вызванные электрическим током; зависят от характеристик тока (постоянный или переменный), а также от типа клетки. Так, действие тока на возбудимые клетки (нейроны, миоциты) фазное. Сначала имеет место открытие потенциалзависимых ионных каналов (Na^+, K^+, Ca^{2+}) с исчезновением градиента концентрации и потенциала покоя, то есть возникает деполяризация клеточной мембраны, возбуждение клетки с соответствующими эффектами - генерация и проведение электрического импульса, сокращение миоцита. Более длительном действии постоянного электрического тока на клетку препятствует реполяризации мембраны и восстановлению потенциала покоя, следовательно, ведет к деполяризационному торможению. Далее происходит поляризация гиалоплазмы: накопление отрицательно заряженных ионов (анионов) на положительно заряженном электроде (аноде), а положительно заряженных (катионов) – на отрицательно заряженном электроде (катоде). Под действием тока происходит электролиз внутри- и внеклеточных веществ, то есть разложение веществ с ионной структурой до нейтральных атомов (напр., ионы Na^+ восстанавливаются на катоде до нейтральных атомов натрия, а ионы Cl^- окисляются на аноде до нейтральных атомов хлора.

Под действием тока возникает «пробой» цитоплазматической мембраны (*electrical break-down*). Это явление наблюдается тогда, когда электрический потенциал,

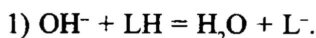
подведенный к клетке, превышает силу поверхностного натяжения и вязкость цитоплазматической мембраны. Следовательно, дефекты, образованные в бислое броуновским движением молекул, не только не могут быть закрыты, но имеют тенденцию к увеличению вплоть до полного разрушения мембраны. Следует отметить, что при ослаблении механических и диэлектрических свойств возможен «автопробой» клеточных мембран под действием собственного электрического потенциала.

В. *Оксидативный стресс*, вызванный действием свободных радикалов кислорода. Свободным радикалом кислорода называется кислород либо его соединение, которое содержит на последнем электронном уровне один неспаренный электрон, обуславливающий огромную химическую активность этого вещества (поэтому такие радикалы называются еще активным кислородом). Свободные радикалы – обычные продукты некоторых физиологических процессов (напр., цепь переноса электронов в митохондриях – дыхательная цепь, фагоцитоз), однако в физиологических условиях их потенциально патогенному действию противодействуют антиоксидантные системы организма, которые быстро нейтрализуют эти соединения. При патологических процессах также образуются свободные радикалы (воспаление, фагоцитарная реакция, гипероксия, гипоксия, действие ионизирующего излучения, отравление хлороформом, четыреххлористым углеродом и др.). В настоящее время выявляется все больше патологических процессов, в патогенезе которых играют роль свободные радикалы (напр., заболевания печени, язва желудка, инфаркт миокарда и др.).

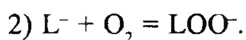
Формы свободных радикалов: супероксид кислорода (O_2^-), пероксид водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал (OH^-). Из антиоксидантных систем следует отметить: супероксиддисмутазу (нейтрализует пероксид водорода), каталазу (разлагает пероксид водорода), пероксидазы (нейтрализует пероксиды), церуллоплазмин, трансферрин и ферритин (связывают ионы железа, предотвращая цепные реакции перекисного окисления эндогенных веществ, которые инициируются свободными радикалами), витамин Е, полифенолы и др.

Механизм патогенного действия свободных радикалов состоит в перекисном окислении эндогенных веществ: липидов, полиненасыщенных жирных кислот, нуклеиновых кислот, белков, аминокислот, тиоловых ферментов, которые содержат сульфгидрильную группу в составе своей молекулы и др. Самые неблагоприятные последствия действия свободных радикалов – генные мутации и перекисное окисление полиненасыщенных жирных кислот в составе цитоплазматических мембран. Механизм реакции состоит в следующем.

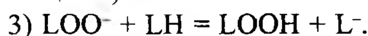
Гидроксильный радикал OH^- является самым агрессивным из свободных радикалов. Благодаря своим малым размерам, он легко проникает внутрь липидного бислоя, где подвергает перекисному окислению полиненасыщенные жирные кислоты из состава мембранных фосфолипидов. Под действием гидроксильного радикала происходит первая реакция – отрыв одного протона от липида (LH) (точнее, от полиненасыщенных жирных кислот) с образованием воды и *липидного радикала*, обозначенного L^-:


1) $OH^- + LH = H_2O + L^-$.

Липидный радикал, образовавшийся в ходе первой реакции, взаимодействует с молекулярным кислородом, растворенным во внутриклеточной либо в межклеточной среде, образуя *липопероксидный радикал* LOO^-, согласно реакции 2:

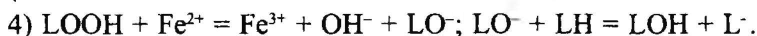

2) $L^- + O_2 = LOO^-$.

Липопероксидный радикал взаимодействует с новой молекулой липида LH, образуя два новых радикала: *гидропероксидный радикал LOOH* и липидный радикал L^- (реакция 3):


3) $LOO^- + LH = LOOH + L^-$.

Итак, реакция становится автокаталитической, образуя длинную цепь и вовлекая все больше молекул липидов. В результате этой реакции один гидроксильный радикал образует три новых радикала: липидный, липопероксидный и гидропероксидный.

В некоторых условиях, например в присутствии двухвалентного железа, автокаталитическая цепь образования липидных пероксидов может ветвиться согласно реакции 4:


4) $LOOH + Fe^{2+} = Fe^{3+} + OH^- + LO^-$; $LO^- + LH = LOH + L^-$.

Таким образом, вследствие последней реакции образуется липидный радикал L, который может инициировать новую цепь и т.д. Окончательный результат – пероксидное окисление и денатурация большого числа молекул фосфолипидов, что ведет к множеству мембраноразрушающих эффектов:

а) деструкция мембраны и образование незакрываемых брешей с уменьшением её механического сопротивления;

б) увеличение неизбирательной проницаемости и исчезновение клеточных ионных градиентов;

в) уменьшение электрического сопротивления мембраны и ее разрывы;

г) исчезновение электрического потенциала на мембранах возбудимых клеток и деполяризационное торможение;

д) увеличение концентрации ионов кальция в гиалоплазме со всеми вытекающими последствиями;

е) нарушение функций клеточных органелл;

ж) некробиоз, некроз и аутолиз клетки.

Наряду с липидами, мишенями оксидативного стресса могут быть и другие вещества в составе цитоплазматической мембраны. Так, под действием свободных радикалов происходит восстановление сульфгидрильных групп тиоловых ферментов (напр., Ca^{2+} - АТФаза) до дисульфидных групп с потерей ферментативной активности и всеми вытекающими последствиями. Еще одно последствие оксидативного стресса – разрушение ДНК с потенциально мутагенными эффектами.

Г. Ферментативные клеточные повреждения, вызванные действием экзогенных и эндогенных ферментов. Источниками эндогенных ферментов могут быть фагоциты в очаге воспаления, лизосомальные ферменты из любых клеток организма, высвобождающиеся при дестабилизации мембраны лизосом, панкреатические пищеварительные ферменты, высвобождаемые в кровь в случае панкреатита либо панкреонекроза. К экзогенным ферментам относятся микробные (напр., стрептококковая лецитиназа, которая расщепляет мембранные фосфолипиды; ферменты, вырабатываемые Clostridium perfringens, которые индуцируют расщепление клеточных мембран).

Спектр цитопатогенных ферментов очень широк: протеазы, пептидазы, коллагеназа, элластаза, липаза, фосфолипаза, амилаза, гиалуронидаза и др. Патогенетическая цепь патогенных цитопатогенных эффектов запускается с момента

расщепления субстратов, специфичных для этих ферментов: мембранные фосфолипиды, мембранные белки, гликопротеины и др. Окончательный результат патогенного действия ферментов – дезинтеграция мембраны с последующей «лавиной» цитодеструктивных патогенетических процессов.

Следует отметить, что в норме во внутренней среде организма имеется определенный уровень эндогенных энзимов. Им противодействуют натуральные антиэнзимы, главным из которых является альфа-антитрипсин, вырабатываемый печенью. Таким образом, цитопатогенное действие энзимов проявится лишь при дисбалансе энзимемии и антиэнзимных систем.

Д. Иммуноцитопатогенные повреждения опосредованы иммунными, аутоиммунными и аллергическими реакциями, которые разворачиваются на уровне цитоплазматической мембраны. К ним относятся аллергические цитолитические реакции II типа, аутоиммунные реакции. Иммуноцитопатогенные реакции различаются по механизму, но их общим окончательным результатом является смерть клетки. Так, взаимодействие антиген-антитело при аллергических реакциях II типа ведет к активации комплемента и к «перфорации» клеточной мембраны активированными комплексами комплемента C_5 – C_9 со всеми последующими эффектами потери целостности мембраны. В то же время опсонизация клеток иммуноглобулинами и связанным комплементом индуцирует фагоцитоз с последующим внутриклеточным перевариванием фагоцитированной клетки. При цитолитических реакциях IV типа, инициируемых сенсибилизированными лимфоцитами, наблюдается разрушение атакуемой клетки посредством специфических либо неспецифических клеточных цитолитических механизмов (катионные белки и др.).

Е. Термическая травма клеток происходит под действием высоких температур и имеет специфические патогенетические механизмы. Действие повышенных температур ведет к термической денатурации веществ из состава цитоплазматической мембраны (белки) с исчезновением специфических функций каналов, ионных насосов, ферментов, антигенов, Возможно также образование аутоантигенов споследующей аутоиммунной реакцией. Денатурация веществ из гиалоплазмы и клеточных органелл имеет соответствующие последствия для клетки.

Действие пониженных температур ведет к кристаллизации воды в момент замерзания и размораживания, а образующиеся внутриклеточно кристаллы механически разрушают цитоплазматическую мембрану, а также мембраны клеточных органелл с соответствующими последствиями.

Ж. Гипоксические повреждения. Энергия, необходимая для выполнения всех функций клетки почти целиком обеспечивается процессами окисления питательных веществ; сопряжение окисления с процессами фосфорилирования ведет к депонированию энергии в виде макроэргических соединений. Депонированная энергия используется для обеспечения жизнедеятельности клетки: анаболизма, репарации клеточных структур, деятельности ионных насосов и поддержания внутриклеточного гомеостаза, ионного градиента, мембранного потенциала и др. Причинами клеточной гипоксии могут быть все формы генерализованной гипоксии (гипоксическая, респираторная, циркуляторная, анемическая, гистотоксическая), нарушения местного крово- и лимфообращения (венозная гиперемия, ишемия, гемо- и лимфостаз), прямое поражение процессов окислительного фосфорилирования, нарушения системного

кровообращения (кардиогенная, сосудистая либо гематогенная недостаточность кровообращения, коллапс, шок). Следует отметить, что дисциркуляторные нарушения, наряду с дефицитом энергии, вызванным клеточной гипоксией, обуславливают и другие цитодеструктивные патогенетические факторы: гипоперфузию, гипонутрицию, гиперкапнию, ацидоз, накопление в клетках и межклеточном пространстве метаболических шлаков.

Эффекты клеточной гипоксии инициируются снижением уровня энергии ниже порога, совместимого с жизненной активностью клетки. Патогенетические цепи многообразны по последовательности их развития:

a) клеточная гипоксия ⇒ уменьшение окислительных процессов уменьшение количества АТФ уменьшение активности Na^+, K^+ – АТФ-азы исчезновение градиента Na^+ и K^+ внутриклеточная гиперосмолярность клеточное набухание цитолиз;

b) исчезновение мембранного потенциала покоя деполяризационное торможение;

c) уменьшение активности Ca^{2+} – АТФ-азы исчезновение градиента концентрации Ca^{2+} и увеличение его концентрации в гиалоплазме рост активности фосфолипаз, протеаз, эндонуклеаз, АТФ-аз набухание митохондрий, эндоплазматической сети, дестабилизация лизосом;

d) активизация гликолитических процессов накопление молочной кислоты клеточный ацидоз активация протеаз и фосфолипаз цитолиз.

З. Дисгомеостатические клеточные повреждения вызываются нарушениями гомеостаза внутренней среды. Внутренняя среда организма (среда обитания клеток) характеризуется строгим поддержанием физических, физико-химических и биохимических параметров. Крайние отклонения биохимических параметров интерстициального пространства являются прямым следствием изменения состава крови и могут стать патогенными факторами, вызывая клеточные патологические процессы. Тяжелые последствия вызывают дисминералозы (гипер- и гипонатриемия, гипер- и гипокалиемия, гипер- и гипокальцемия, гипер- и гипохлоремия, гипер- и гипомагниемия, гипер- и гипо-Н-иония), де- и гипергидратация, гипер- и гипоосмолярность.

И. Метаболические клеточные повреждения, вызванные как врожденными дефектами ферментов, так и внеклеточными дисметаболизмами. К внеклеточным дисметаболизмам, которые могут повредить клетки, относятся гипо- и гипергликемия, галактоземия, гипопротеинемия и диспротеинемии, гиперлипидемия и дислипидемия, гиперкетонемия.

К. Инфекционные повреждения. Первичные клеточные повреждения инфекционной природы вызваны биологическими факторами (вирусы, бактерии, протозоары, метазоары), а последующее воспаление пораженного органа ведет к вторичным клеточным повреждениям. Вторичные повреждения являются многофакторными, имеют сложный патогенез, определенный действием многих патогенных факторов из очага воспаления (ацидоз, дисциркуляторные нарушения, оксидативный стресс, иммунные поражения, дисметаболизмы, гипоксия).

Проявления повреждений клеточной мембраны

Как было отмечено выше, конечный результат прямого действия патогенных факторов и первый патогенетический фактор клеточных патологических процессов – это *дезинтеграция цитоплазматической мембраны*. Вне зависимости от этиологического фактора и от характера первичных повреждений, дезинтеграция мембраны

запускает следующие вторичные патогенетические факторы, которые продолжают клеточный патологический процесс.

1. Нарушение проницаемости клеточной мембраны и трансмембранного транспорта веществ

Проникновение в клетки веществ, необходимых для жизнедеятельности, равно как и удаление из клеток продуктов катаболизма осуществляется путем трансмембранного транспорта различных типов и эффективности. Будучи расположенной на границе между клеткой и внеклеточной средой, клеточная мембрана контролирует и модулирует обмен веществ, обеспечивая выживание, функционирование и постоянную гомеостатическую адаптацию клетки к условиям среды.

Трансмембранный обмен осуществляется путем пассивного и активного транспорта. Пассивный транспорт осуществляется путем осмоса, простой диффузии, облегченной диффузии, равновесия Доннана, ко-диффузии (сопряженной диффузии), причем все механизмы реализуются по трансмембранным физико-химическим градиентам (электрическим, ионным и концентрационным) без потребления энергии. Формы транспорта зависят, прежде всего, от размеров транспортируемого объекта. Описаны системы микротранспорта (непрерывный транспорт молекул) и макротранспорт, обеспечивающий прерывистое проникновение макрочастиц.

Пассивный микромолекулярный транспорт обеспечивается тремя видами мембранных структур и играет роль в транспорте водорастворимых молекул: ионные каналы, транспортеры и ионофоры.

Трансмембранное перемещение молекул воды осуществляетсяпутем осмоса. В случае, когда два раствора разделены полупроницаемой мембраной, каковой и является цитоплазматическая мембрана, молекулы растворителя перемещаются из отдела с малой концентрацией в отдел с большей концентрацией растворенного вещества.

Простая диффузия осуществляется благодаря физическому либо электрическому градиенту концентрации. Неравенство концентраций между двумя отделами создает концентрационную энергию. Эта энергия движет молекулы растворенного вещества из отдела с большей концентрацией в отдел с меньшей концентрацией.

Облегченная диффузия является формой пассивного транспорта, при которой существует специфический мембранный переносчик, способный во много раз увеличить скорость диффузии вещества. Когда концентрация транспортируемого вещества сильно возрастает, происходит насыщение переносчика и скорость диффузии падает.

Равновесие Доннана – вид простой диффузии, который осуществляется в тех случаях, когда по одну сторону мембраны находится ион, для которого эта мембрана непроницаема. Такая ситуация возникает для клетки, мембрана которой непроницаема для органических анионов, обладающих большими размерами (внутриклеточные белки), но в то же время проницаема для других анионов и катионов. В этом случае состояние равновесия реализуется в условиях избытка ионов K^+ на внутренней поверхности и избытка ионов Cl^- – на наружной. Таким образом, диффузионные силы уравновешиваются взаимно противоположными электродвижущими силами.

Вследствие повреждения цитоплазматической мембраны, в том числе и гликокаликса, имеет место нарушение структурной целостности мембраны с потерей барьерной функции. Как следствие становится возможным неизбирательное (неконтролируемое) проникновение тех веществ, которые нормальным образом переносятся

только при помощи избирательных механизмов транспорта (Na^+, K^+, Cl^-, Ca^{2+}, Mg^{2+}), а затем и внутриклеточное поступление избытка воды путем осмоса, что ведет к гидропической дистрофии и вакуолизации, деформации, набуханию клетки, механической деструкции цитоскелета. Морфологически это проявляется увеличением объема клетки вплоть до ее разрыва. Вследствие последовательных деформаций возможно «расправление», даже исчезновение микроворсинок с потерей соответствующих функций (напр., потеря микроворсинок энтероцитами ассоциируется с синдромом мальабсорбции, деформация клеток почечного эпителия в случае нефропатий сопровождается нарушениями реабсорбции веществ).

2. Нарушение активного трансмембранного транспорта веществ

Избирательный трансмембранный транспорт веществ осуществляется через функционирующие ионные каналы и ионные насосы.

Ионные каналы образованы интегральными белками мембраны, которые могут создать гидрофильные трансмембранные пути, обеспечивая движение воды и, следовательно, пассивную диффузию простых молекул либо ионов. Существуют специфические каналы для каждого из основных ионов (Na^+, K^+, Cl^-, Ca^{2+}). Специфичность этих каналов обусловлена характеристиками белковой макромолекулы и, в особенности, «воротами» канала. Регуляция прохождения сквозь ионные каналы осуществляется при помощи различных механизмов. Если канал содержит распознающую субъединицу – рецептор, канал открывается при поступлении специфического химического сигнала извне – гормона либо медиатора. Другой вид регуляции – потенциалзависимый. Так, снижение потенциала покоя возбудимых клеток (нейронов, миоцитов) ниже критического уровня (пороговая деполяризация) ведет к раскрытию натриевых каналов с проникновением натрия в цитоплазму и генерацией потенциала действия.

Особенностью движения ионных потоков через мембранные каналы является тот факт, что однажды активированный канал остается открытым определенное время, после чего автоматически закрывается. Эта постоянная инактивации характерна каждому типу каналов, а мощность потока ионов Na^+ в каждый момент деполяризации зависит от количества активных каналов в данный момент. Вместе с начавшейся реполяризацией и в зависимости от степени восстановления мембранного потенциала возможность открытия отдельных каналов снижается, количество одновременно активных каналов также уменьшается, а поток натрия постепенно снижается. Считается, что ионы Ca^{2+} участвуют в механизмах активации потенциалзависимых каналов Na^+, так как уменьшение содержания внеклеточного кальция снижает порог открытия канала, в то время как повышение содержания кальция стабилизирует канал.

В отсутствие интегрального белка, играющего роль канала, пассивный трансмембранный транспорт осуществляется путем включения транспортируемого иона в гидрофильную полость подвижной мембранной структуры, внешняя поверхность которой липофильна. Эта структура, называемая *транспортером*, соединяясь с транспортируемым веществом на одной поверхности мембраны, может диффундировать на противоположную поверхность, где это вещество высвобождается.

Существуют вещества, называемые *ионофорами*, которые, действуя на уровне естественных либо искусственных мембран, могут увеличивать до 10.000 раз их проницаемость для определенных видов ионов. К ионофорам относятся некоторые

антибиотики (ионофоры K^+ и Na^+). Из клеточных мембран выделен и эндогенный ионофор АХ347, специфичный ионам кальция.

Активный трансмембранный транспорт веществ осуществляется с потреблением метаболической энергии против электрохимического градиента. Активный транспорт осуществляется ионными насосами, которые способствуют трансмембранному переносу некоторых ионов и молекул: H^+, Na^+, K^+, Ca^{2+}, аминокислот, углеводов и др. Самыми изученными являются Na^+ - K^+ и Ca^{2+} насосы.

Первичный активный трансмембранный транспорт Na^+, K^+ и Ca^{2+} осуществляется специальными ферментами – *ионными насосами* (например, K^+, Na^+ - АТФ-аза цитоплазматической мембраны, Ca^{2+} - АТФ-аза мембраны эндоплазматического ретикулума либо саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов), которые гидролизуют АТФ и таким образом получают энергию, необходимую для транспорта. Транспортные АТФ-азы образуют различные конформации E_1 и E_2 с различным сродством к Na^+ и K^+. Так, конформация E_1 K^+, Na^+ - АТФ-азы обладает повышенным сродством к Na^+ и присоединяет внутри клетки 3 иона натрия, после чего пространственно поворачивается, перенося Na^+ кнаружи. Вместе с переориентацией фермент изменяет конформацию на E_2, теряя сродство к Na^+ и высвобождая его во внеклеточное пространство; в то же время возрастает сродство конформации E_2 к K^+, расположенному внеклеточно. Это ведет к присоединению 2 ионов K^+ из внеклеточного пространства, что ведет к преобразованию конформации обратно в E_1 и переориентации фермента внутриклеточно одновременно с потерей сродства к K^+, который и высвобождается внутрь клетки. Далее процесс повторяется, функционируя постоянно и, таким образом, создавая градиент внутри - внеклеточной концентрации Na^+ и K^+. Так как обмен ионов происходит в отношении 3 Na^+ на 2 K^+, внутриклеточно образуется дефицит ионов Na и положительных зарядов – электрогенное действие ионного насоса, котрое ведет к образованию разности потенциалов с обеих сторон мембраны. Действие K^+ - Na^+ насоса обеспечивает градиент концентрации этих ионов в клетке и интерстиции, который для Na^+ составляет 1:20, а для K^+ - 4:1. Насос специфически блокируется сердечными гликозидами (особенно строфантином G) и неспецифически – уменьшением энергогенеза, например разобщением окислительного фосфорилирования и уменьшением синтеза АТФ.

Ca^{2+} - АТФ-аза действует сходным образом, путем последовательного изменения сродства к Ca^{2+}, «закачивая» внутриклеточный кальций в эндо- (сарко-) плазматический ретикулум, создавая таким образом высокий градиент Ca^{2+} в гиалоплазме по сравнению с концентрацией этого иона во внеклеточном пространстве и в эндо- (сарко-) плазматическом ретикулуме, равный 1:10.000.

Вследствие деструкции цитоплазматической мембраны повреждаются все механизмы активного транспорта веществ. Следствием нарушения активного транспорта веществ является исчезновение градиентов концентрации электролитов (Na, K, Ca, Cl) между интерстицием и цитоплазмой и цитоплазмой и внутриклеточными структурами – митохондриями и эндоплазматическим ретикулумом. Соответственно исчезает и мембранный потенциал.

3. Устранение градиента калия

В клетке нормальное соотношение внутри- и внеклеточного калия равно 4:1, что, наряду с другими электролитами, создает электрический градиент и потенциал покоя

у возбудимых клеток. Градиент концентрации калия также необходим для функционирования митохондрий. Уравнивание вне- и внутриклеточной концентраций калия устраняет потенциал покоя клетки (деполяризация) и делает невозможным возбуждение клетки (деполяризационное торможение). Благодаря увеличению внеклеточной концентрации ионов калия, уменьшается мембранный потенциал соседних клеток, увеличивается их возбудимость, что может служить фактором спонтанного запуска потенциала действия. Это явление можно наблюдать при инфаркте миокарда, когда повышение концентрации калия в очаге некроза способствует появлению фибрилляций сердца.

С другой стороны, калий, вышедший из клеток, проникает во внутреннюю среду организма, включая кровь (гиперкалиемия), что похожим образом влияет на другие возбудимые клетки, отдаленные от очага первичного повреждения (нейроны, кардиомиоциты). Рост концентрации ионов калия в крови в результате его высвобождения из клеток может наблюдаться при механической травме, аллергических и гипоксических состояниях, в случае назначения высоких доз сердечных гликозидов, что проявляется изменениями электрокардиограммы и электроэнцефалограммы.

4. Устранение градиента натрия

В клетке нормальное соотношение внутри- и внеклеточного натрия равно 1:20, что, наряду с градиентом калия и других электролитов, создает электрический градиент и потенциалы покоя и действия у возбудимых клеток. Градиент K^+ и Na^+ поддерживается благодаря функционированию потенциалзависимых каналов K^+ и Na^+, а также селективного насоса - K^+, Na^+ - АТФ-азы. Так как цитоплазматическая мембрана непроницаема для макромолекулярных веществ, внутриклеточная концентрация белков больше, чем во внеклеточном пространстве, что создает градиент концентрации белков, а также избыток внутриклеточного онкотического давления. В этих условиях изоосмолярность гиалоплазмы поддерживается посредством пониженной концентрации натрия в клетке. Таким образом, онко-осмотическое равновесие поддерживается путем вывода натрия из клетки, уменьшения его внутриклеточной концентрации и соответственного роста внеклеточной концентрации ионов натрия. Устранение градиента концентрации натрия при деструкции мембраны влечет за собой проникновение этого элемента внутрь клетки, что увеличивает внутриклеточное осмотическое давление, создавая осмо-онкотический градиент, который инициирует проникновение воды внутрь клетки путем осмоса, набухание клетки, цитолиз.

5. Устранение потенциала покоя

Благодаря разности концентраций ионов во вне- и внутриклеточном пространствах, на цитоплазматической мембране возбудимых клеток создается разность потенциалов, равная приблизительно –70 мВ. В случае прекращения функционирования мембранных ионных насосов возрастает проницаемость мембраны для ионов и уравнивается их внутри- и внеклеточная концентрация. Следствием этого является уменьшение мембранного потенциала, деполяризация мембраны, невозможность восстановления мембранного потенциала и, в итоге, деполяризационное торможение клетки.

6. Уменьшение электрического сопротивления цитоплазматической мембраны

Цитоплазматическая мембрана и мембрана клеточных органелл представляет собой диэлектрик, который может противостоять разности потенциалов до 200 мВ (потенциал пробоя), который превышает физиологический потенциал этих структур

(75 мВ для цитоплазматической мембраны и 175 мВ для митохондриальной мембраны). Таким образом, в обычных условиях, собственный электрический потенциал не может пробить мембрану, так как сила поверхностного натяжения и вязкость цитоплазматической мембраны превышают электрический потенциал, а повреждения, образующиеся броуновским движением в липидном бислое, легко закрываются. Уменьшение электрического сопротивления цитоплазматической мембраны (напр., при деградации мембранных липидов фосфолипазой, мембранных белков протеиназами) ведет к снижению порога электрического пробоя. Когда порог пробоя снижен ниже критического уровня, собственный электрический потенциал клетки превосходит силу поверхностного натяжения и вязкость цитоплазматической мембраны, а образующиеся броуновским движением в липидном бислое повреждения не только не могут быть закрыты, но имеют тенденцию к увеличению вплоть до полного разрушения мембраны. Таким образом собственный мембранный потенциал разрывает и разрушает мембрану (электрический пробой, «electrical break-down»).

7. Устранение градиента кальция

В норме концентрация ионов Ca^{2+} в гиалоплазме равна приблизительно 10^{-7} ммоль/л, а во внеклеточном пространстве – 10^{-3} ммоль/л, таким образом, соотношение концентраций равно 1:10.000. То же соотношение поддерживается между гиалоплазмой и эндоплазматическим (саркоплазматическим) ретикулумом, а также между гиалоплазмой и митохондриями.

Ионы кальция проникают в клетки как путем диффузии, так и через мембранные кальциевые каналы, которые открываются в ответ на изменение мембранного потенциала (напр., при возбуждении клетки) либо вследствие взаимодействия гормонов со специфическими рецепторами мембраны. Постоянное выведение кальция из гиалоплазмы клеток и поддержание нормального градиента концентрации осуществляется кальциевыми насосами (Ca^{2+} - АТФ-аза) клеточной мембраны и эндоплазматического (саркоплазматического) ретикулума, а также системой накопления ионов Ca^{2+} в митохондриях.

При уменьшении синтеза АТФ в клетках ингибируется активность Ca^{2+} - АТФ-азы, уменьшается скорость выведения кальция из гиалоплазмы, что способствует накоплению ионов кальция до концентрации, равной 10^{-5} ммоль/л. Появляются изменения в клеточном цитоскелете, активируются сократительные структуры (актин и миозин), активируются ферментные системы клетки (АТФ-азы, фосфолипазы, протеазы, эндонуклеазы), повреждаются внутриклеточные мембраны и нарушаются метаболические процессы на уровне клетки.

8. Активация внутриклеточных ферментов

Общим эффектом увеличения концентрации кальция внутри клетки является активация внутриклеточных ферментов: АТФ-аз, протеаз, эндонуклеаз и фосфолипаз.

Активация клеточных АТФ-аз ведет к снижению запасов АТФ, что, наряду с первичным снижением процессов образования энергии, усугубляет энергодефицит.

Активация внутриклеточных протеаз ведет к запуску процессов аутолиза клетки – деградации собственных протеинов с дезинтеграцией самой клетки.

Активация эндонуклеаз ведет к деградации нуклеопротеидов (ДНК, РНК) и запуску процесса апоптоза.

Активация клеточных фосфолипаз (фосфолипаза А) ведет к деградации фосфо-

липидов из состава цитоплазматической мембраны, к образованию незакрываемых дефектов мембраны, что снижает как механическую, так и электрическую резистентность, нарушает барьерную функцию и увеличивает неизбирательную проницаемость. Этот эффект сходен с действием первопричины – повреждением цитоплазматической мембраны патогенным фактором – таким образом замыкается порочный круг. Одновременно с этим деградация фосфолипидов из состава цитоплазматической мембраны уменьшает электрическое сопротивление и ведет к электрическому разрыву мембраны.

9. Нарушение функционирования механизма трансмембранного обмена ионов Na^+ и H^+. Клеточный ацидоз

Клеточные повреждения сопровождаются внутриклеточным ацидозом с уменьшением внутриклеточного pH ниже 6,0. В патогенезе ацидоза участвуют следующие механизмы:

а) повышенный приток ионов водорода в клетку из внеклеточного пространства, обусловленный первичным дисгомеостазом кислотно-основного баланса в организме;

б) избыточное образование кислых промежуточных продуктов обмена непосредственно в клетке ввиду усиления процесса гликолиза, нарушения цикла Кребса, гидролиза мембранных фосфолипидов, интенсивной деградации адениловых нуклеотидов;

в) истощение и недостаточность буферных систем, вследствие чего становится невозможным ограничение роста концентрации ионов водорода;

г) недостаточность механизмов выведения ионов водорода из клетки.

Увеличение концентрации водородных ионов внутри клетки запускает цепь патологических изменений: нарушение функции белков вследствие изменения конформации их молекулы, активация гидролитических лизосомальных ферментов, увеличение проницаемости клеточных мембран как результат нарушения структуры мембранных липидов.

10. Внутриклеточная гиперосмолярность

Нормальная клеточная изоосмолярность – равенство осмотического давления внутри клетки и в интерстиции обеспечивается оптимальным балансом концентрации белков и электролитов с обеих сторон. Изоосмолярность поддерживает постоянный объем клетки и клеточных органелл. В нормальном сосотоянии в клетках содержится большее количество белка по сравнению с внеклеточной средой. Это создает осмоонкотический градиент, что могло бы привести к увеличению объема клетки. Благодаря действию Na^+, K^+ - АТФ-азы, ионы натрия удаляются из клетки, что уменьшает внутриклеточное осмотическое давление и поддерживает изоосмолярность и постоянный объем клетки.

При повреждении мембраны и K^+, Na^+ - АТФ-азы (напр., при отравлении солями тяжелых металлов), при нарушении процессов энергогенеза в случае гипоксии, при отравлениях оксидом углерода избыток ионов натрия не удаляется из цитоплазмы и, таким образом, в клетке создается гиперосмолярность. Это, в свою очередь, способствует проникновению воды в клетку путем осмоса, что ведет к набуханию клетки, увеличению ее в объеме, росту механического давления внутри клетки и даже разрыву цитоплазматической мембраны. Схожие процессы имеют место и на уровне клеточных органелл.

11. Усиление анаэробных катаболических процессов, в особенности гликолитических, является универсальной реакцией клетки на дефицит энергии. Этот механизм

изначально имеет компенсаторное значение для поврежденной клетки, так как направлен на восполнение дефицита энергии. Впоследствии интенсивный катаболизм ведет к накоплению внутри клетки промежуточных метаболических продуктов, напр., лактата, накоплению ионов водорода и декомпенсированному клеточному ацидозу со снижением pH ниже предела, совместимого с жизнью клетки.

Таким образом, все повреждения клеточной мембраны в итоге ведут к нарушению основных функций клетки и смерти последней.

Последствиями повреждений клеточной мембраны являются дистрофии, некробиоз и некроз, воспаление, атрофия, склерозирование.

6.2. Повреждения ядра клетки

Ядро клетки является местом хранения наследственной информации. Клетки человека содержат 46 хромосом, организованных в 23 пары. Большинство генов из обеих хромосом каждой пары почти идентичны. Каждый ген имеет свою пару, хотя случаются и исключения. Помимо ДНК, хромосомы содержат и некоторое количество положительно заряженных белков с малой молекулярной массой, называемых гистонами. Гистоны организованы в огромное количество крохотных структур.

Репликация всех хромосом происходит в течение нескольких минут после репликации спирали ДНК, новые петли ДНК получают необходимые белки. На этом этапе две новообразованные хромосомы называют хроматидами.

Причинами прямых повреждений ядра клетки являются различные физические, химические и биологические факторы.

Повреждения ядра имеют различные морфологические и функциональные проявления.

Конденсация и маргинализация хроматина – обратимое патологическое состояние ядра, проявляющееся появлением под ядерной мембраной глыбок хроматина. Этот процесс может наблюдаться в случае уменьшения pH клетки вследствие усиления гликолитических процессов.

Под действием некоторых патогенных факторов ядерная мембрана образует вакуоли путем инвагинации своего внутреннего листка.

Кариопикноз – следствие конденсации и маргинализации хроматина по всей поверхности ядра. Нити хроматина конденсируются под действием ДНК-азы и лизосомальных ферментов.

Кариорексис – это процесс фрагментации конденсированного хроматина, который может локализоваться как под ядерной мембраной, так и в цитоплазме.

Кариолизис – повреждение ядра с полной дезинтеграцией хроматина.

Кариопикноз, кариорексис и кариолизис – последовательные процессы «смерти» ядра. На практике происходит и кариорексис без кариопикноза и кариолизиса, фрагменты хроматина при этом выделяются наружу.

Нарушения митоза и аномалии митотического ритма

Митотический ритм, соответствующий потребностям восстановления десквамированных и погибших клеток в патологических условиях может изменяться. Снижение митотического ритма наблюдается в слабо васкуляризированных либо постаревших тканях; усиление митотического ритма наблюдается при воспалительных процессах, в опухолях, под действием гормонов.

Некоторые патогенные агенты (ионизирующие излучения, антиметаболиты - метотрексат, 6-меркаптопурин) действуют на клетку в фазе S клеточного цикла и уменьшают синтез и удвоение ДНК. Те же факторы, действуя на клетку в фазе М митоза могут блокировать его в метафазе вплоть до острой смерти клетки либо митонекроза. Митонекроз наблюдается в опухолевых тканях и очагах воспаления с некрозом.

Под действием ионизирующего излучения, химических агентов, при воспалении, опухолях, в результате митоза образуются аномальные по количеству и структуре хромосомы – *многополярные митозы*. Одним из проявлений патологии митоза является появление многоядерных клеток, содержащих несколько ядер. Многоядерные клетки встречаются и в норме, например остеокласты, мегакариоциты. В патологии такие клетки встречаются при туберкулезе, опухолях. Цитоплазма этих клеток содержит гранулы и вакуоли, количество ядер варьирует от нескольких до сотен. Происхождение этих клеток различно: эпителиальное, мезенхимальное, гистиоцитарное. В некоторых случаях имеет место образование гигантских многоядерных клеток, обусловленное слиянием одноядерных клеток, в других – путем деления ядер без деления цитоплазмы. Аномалии митоза могут возникать под действием ионизирующего излучения, при назначении цитостатиков при опухолевых процессах.

6.3. Повреждения эндоплазматического ретикулума

Эндоплазматический ретикулум (ЭПР) – сеть везикулярных, тубулярных и уплощенных структур. Стенки его образованы липидным бислоем, схожим со структурой цитоплазматической мембраны, содержат большое количество белков. Полость трубочек и цистерн заполнена эндоплазматическим матриксом – жидкой средой, отличной от цитозоля. Вещества, синтезируемые в различных отделах клетки, проникают внутрь ретикулума, после чего транспортируются в другие части клетки. Таким образом, обширная поверхность ретикулума вместе с множеством ферментов, располагающихся на его мембранах, играет важную роль в метаболической активности клетки.

На наружной поверхности мембраны эндоплазматического ретикулума находится большое количество маленьких гранулярных частиц, называемых рибосомами. Рибосомы состоят из смеси РНК с белками и осуществляют биосинтез клеточных белков.

Аппарат Гольджи находится в тесной связи с эндоплазматическим ретикулумом и обычно выглядит как совокупность из 4 и более слоев, покрытых маленькими изолированными пузырьками, расположенными вблизи ядра. Этот аппарат сильно развит у секреторных клеток. Аппарат Гольджи функционирует вместе с эндоплазматическим ретикулумом. От эндоплазматического ретикулума постоянно отделяются маленькие транспортные пузырьки, которые сливаются с аппаратом Гольджи. Таким образом происходит транспорт веществ между ЭПР и аппаратом Гольджи. Транспортируемые вещества обрабатываются в аппарате Гольджи, где образуются лизосомы, секреторные пузырьки и другие компоненты цитоплазмы.

Набухание цитоплазматического ретикулума – типический патологический процесс, являющийся следствием гиперосмолярности и набухания цитоплазмы, который

ведет к отделению от ЭПР рибосом, дезинтеграции полисом с нарушением синтеза как клеточных белков, так и белков «на экспорт» с соответствующими последствиями.

6.4. Повреждения митохондрий

Митохондрии образованы из двух мембран, состоящих из липидного бислоя в ассоциации с белками. Внутренняя мембрана митохондрий имеет многочисленные складки, образующие кристы, с которыми связаны окислительные ферменты. Внутреннее пространство митохондрии образует матрикс, в котором содержатся растворенные ферменты, необходимые для окисления основных питательных веществ. Эти ферменты взаимодействуют с окислительными ферментами на кристах, определяя окисление основных питательных веществ с получением диоксида углерода и воды. Высвобождаемая энергия используется для синтеза макроэргического соединения – аденозинтрифосфата (АТФ). Энергия АТФ транспортируется из митохондрий и распределяется по всей клетке с её высвобождением там, где она необходима для выполнения функций клетки. АТФ используется для обеспечения основных функций клетки - активного транспорта натрия, калия, кальция, магния, фосфора, хлора, водорода через клеточную мембрану, биосинтеза веществ, механической работы.

Митохондрии могут самореплицироваться в зависимости от потребностей клетки в АТФ.

Набухание митохондрий – это качественное изменение, общее для многих повреждений митохондрий, которое ведет к разобщению процессов окисления и фосфорилирования. Набухание митохондрий обусловлено увеличением проницаемости наружной мембраны митохондрий в случае гиперосмолярности цитоплазмы клетки. Это патологическое явление также встречается при голодании, гипоксиях, интоксикациях, лихорадке, при назначении тироксина.

In vitro наблюдаются два типа набухания. Первый тип – набухание низкой амплитуды. В рамках этого типа набухания рост энергогенной активности ведет к обратимому нарушению белковых структур. Набухание низкой амплитуды сопровождается проникновением воды сквозь наружную мембрану митохондрий в пространство между кристами и митохондриальным матриксом. В это же время матрикс сокращается и становится очень плотным. После фазы сокращения митохондрии возвращаются к их первоначальному состоянию.

Второй тип набухания – набухание высокой амплитуды, появляется как результат возрастания проницаемости внутренней мембраны митохондрий. Следствием этого процесса являются сглаживание и фрагментация крист. Набухание высокой амплитуды может быть скорригировано путем увеличения концентрации АТФ и магния. Нарушение наружной мембраны митохондрий является необратимым процессом, сопровождающийся потерей гранул матрикса. Конечный этап характеризуется разрушением внутренней и наружной мембран митохондрий, образованием на внутренней мембране преципитатов фосфата кальция, что способствует необратимой кальцификации митохондрий.

Деформация крист с уменьшением их количества свидетельствует о низкой функциональной активности митохондрий, в то время как рост количества крист отмечается при усилении процессов энергогенеза согласно требованиям клетки.

Параллельно с количественными и качественными изменениями крист, наблюдаются структурные изменения гранул митохондриального матрикса. Эти гранулы с диаметром от 20 до 50 нм накапливают двухвалентные катионы. Основу гранул составляют белки, жиры, ионы калия, магния, фосфора. Увеличение объема гранул наблюдается в клетках, содержащих избыток ионов кальция. Гипертрофия гранул может наблюдаться в случае ишемии миокарда, в гепатоцитах при отравлении четыреххлористым углеродом (CCl_4), в мышечных клетках при столбняке. Уменьшение количества гранул или даже их отсутствие наблюдается в опухолевых клетках, в эпителии кишечника и гепатоцитах в случае ишемии.

Увеличение количества и размеров митохондрий наблюдается в опухолевых клетках, в клетках гипертрофированных либо воспаленных тканей, в гландулоцитах щитовидной железы, паращитовидных, молочных, слюнных и бронхиальных желез.

Функциональным нарушением митохондрий, сходным для всех описанных повреждений, является *разобщение окисления и фосфорилирования*.

Кристы митохондрий содержат АТФ-синтетазу, которая сопрягает окисление веществ в цикле Кребса и фосфорилирование АДФ до АТФ. Вследствие сопряжения этих процессов высвобождаемая в процессе окисления энергия накапливается в макроэргических связях АТФ. Затем энергия, высвобождаемая из АТФ, может быть использована для обеспечения множества функций клетки.

Процесс окислительного фосфорилирования в митохондриях сопровождается большим выходом энергии, чем анаэробный гликолиз в цитозоле. Так, из одной молекулы глюкозы в первом случае образуется 38 молекул АТФ, а во втором – только 2 молекулы.

Известно множество факторов, таких как 2,4-динитрофенол, дикумарол, билирубин, которые могут разобщить окислительное фосфорилирование с последующим высвобождением энергии в форме тепла. Разобщение этих процессов ведет к уменьшению синтеза АТФ и энергетическому голоду клетки, что нарушает энергозависимые процессы как непосредственно в митохондриях, так и в других клеточных структурах (ионные насосы в плазмолемме и др.). Таким образом, вследствие разобщения окислительного фосфорилирования митохондрии теряют способность накапливать ионы калия и кальция, что уменьшает трансмембранный потенциал, инициирует выход ионов Ca^{2+} из митохондрий, вызывает электрический разрыв мембраны митохондрий под действием собственного потенциала. Согласно современным данным, именно повреждение митохондрий является решающим фактором в развитии необратимых патологических процессов в клетке.

Энергетический голод клетки, возникший вследствие повреждения митохондрий нарушает функционирование Na^+,K^+ насосов, что устраняет ионный и электрический градиенты с последующей деполяризацией цитоплазматической и митохондриальной мембран. Поддержание градиентов Ca^{2+} осуществляется благодаря действию потенциалзависимых каналов Ca^{2+} и ионных насосов - Ca^{2+}-АТФ-азы на цитоплазматической мембране, которая выводит Ca^{2+} из клетки наружу и Ca^{2+} - АТФ-азы на мембране эндоплазматического ретикулума, которая захватывает ионы Са из цитоплазмы и депонирует их внутри ретикулума. Следствием повреждений митохондрий является устранение градиента Ca^{2+} между митохондриями и гиалоплазмой, а также увеличение концентрации этого иона в гиалоплазме. Повышенная концентрация кальция в гиалоплазме имеет множество последствий: длительное сокращение миофибрилл, активация лизосомальных протеаз, АТФ-аз, эндонуклеаз, фосфолипаз.

6.5. Повреждения лизосом

Лизосомы – везикулярные органеллы, образующиеся в аппарате Гольджи и распределенные по всей цитоплазме. Лизосомы образуют внутриклеточную пищеварительную систему, которая обеспечивает возможность переваривания различных инородных частиц. В лизосомах обнаружено свыше 50 кислых гидролаз (катепсины, рибонуклеазы, гиалуронидаза, кислая фосфатаза), щелочная фосфатаза, а основными перевариваемыми веществами являются белки, нуклеиновые кислоты, мукополисахариды, липиды и гликоген.

Проявлениями повреждений лизосом являются *набухание и дестабилизация* лизосомальных мембран.

В норме мембрана лизосом препятствует контакту внутрилизосомальных ферментов с элементами цитоплазмы, что исключает случайные аутолитические процессы в клетке. Дестабилизация либо разрыв мембраны лизосом ведет к выходу гидролаз в цитозоль, к гидролизу органических соединений гиалоплазмы и клеточных органелл и, в итоге, к самораспаду, аутолизу клетки.

Набухание и дестабилизация лизосомальных мембран с увеличением их проницаемости инициируются гипоксией, ацидозом, перекисным окислением липидов мембраны. Оно наблюдается при действии ионизирующего излучения, бактериальных эндотоксинов, при всех типах шока, гиповитаминозах, гипервитаминозе А. Следствием повреждения лизосом является выход лизосомальных гидролаз в гиалоплазму с последующим распадом специфических субстратов, включая белки, с инициацией аутолитических процессов в клетке, которые ведут к ее дезинтеграции. Все лизосомальные ферменты выходят из цитоплазмы поврежденных клеток в межклеточное пространство и в кровь (энзимемия) с дезинтеграцией структур, расположенных отдаленно от первичного очага повреждений.

Стабилизаторами мембран лизосом являются холестерол, глюкокортикоиды, витамин Е, антигистаминные вещества.

6.6. Генерализованные последствия и проявления повреждений клетки

Необратимые клеточные повреждения ведут к развитию типических клеточных патологических процессов - клеточных дистрофий, апоптозу, некробиозу, некрозу. В свою очередь, клеточные патологические процессы вызывают типические тканевые и органные патологические процессы - воспаление, атрофию, склерозирование, а эти последние ведут к типическим интегральным патологическим процессам - острой фазе повреждений, гиперкалиемии, энзимемии, лихорадке. Завершением этой цепи патологических процессов может быть функциональная недостаточность жизненно важных органов – циркуляторная, дыхательная, почечная, печеночная недостаточность, секреторная недостаточность эндокринных желез, анемии и др.

Клеточные патологические процессы затрагивают весь организм посредством их генерализации нейрогенным, гематогенным, лимфогенным путями. Общие последствия разрушения клеток в масштабах целого организма опосредованы высвобождаемыми во внутреннюю среду составных компонентов клеток: электролитами ферментами, белками и биологически активными пептидами.

6.6.1. Энзимемия

Любая специализированная клетка имеет в распоряжении только те ферменты, которые эффективно катализируют реакции, необходимые для выполнения ее функции. Некоторые ферменты (либо наборы ферментов) присутствуют во всех типах клеток (например, ферменты, участвующие в основных метаболических путях: биосинтезе белков и нуклеиновых кислот, гликолизе, цикле Кребса и т.д.).

В некоторых случаях один и тот же фермент имеет несколько изоформ, различных для разных клеток. С другой стороны, каждый тип специализированных клеток обладает набором свпецифических для неё ферментов, катализирующих особые метаболические реакции: ферменты, участвующие в биосинтезе тиреоидных гормонов находятся только в тиреоцитах, ферменты участвующие в биосинтезе мочевины – только в гепатоцитах, креатинкиназа - в мышцах и т.д.

Ферменты распределены специфическим образом в субклеточных структурах. Так, гликолитические ферменты и некоторые ферменты биосинтеза мочевины локализуются в цитоплазме, ферменты цикла Кребса – в митохондриях, ферменты, участвующие в биосинтезе ДНК, находятся в ядре клетки.

Локализация некоторых ферментов в митохондриях гепатоцитов

Наружная мембрана	Моноаминоксидаза Ацетил-CoA синтетаза Фосфолипаза A_2 Нуклеозиддифосфаткиназа
Межмембранное пространство	Аденилаткиназа NADH дегидрогеназа
Внутренняя мембрана	Цитохромы (b, c, c_1, aa_3) Сукцинатдегидрогеназа Цитратсинтетаза Изоцитратдегидрогеназа
Матрикс	Фумараза Глутаматдегидрогеназа Ферменты окисления жирных кислот

Существует ряд ферментов, которые проявляют каталитическую активность в циркулирующей крови. Среди них выделяют, в первую очередь, ферменты, участвующие в свертывании крови, группу липаз и псевдохолинэстеразу (неспецифическая холинэстераза). Эти ферменты синтезируются различными органами, в частности, печенью, и секретируются в активном состоянии в кровь, где и катализируют специфические реакции. Другие ферменты, циркулирующие в плазме – их число достаточно велико – не играют роли катализаторов на этом уровне. Их присутствие в плазме зависит от физиологического обновления клеток, а также от выделения ферментов клетками во время их физиологической активности (напр., креатинкиназа при физическом усилии). Выход ферментов в кровь происходит благодаря проницаемости клеточных мембран, которые постоянно пропускают малые количества ферментов в кровь. Этот процесс усиливается либо при физическом усилии (напр., при интенсивном мышечном напряжении), либо при деструкции клеток.

В нормальных условиях концентрация ферментов в плазме крови не превышает определенных пределов, которые и считаются нормальными значениями. Постоянство концентрации в плазме каждого фермента обеспечивается балансом между скоростью деструкции клеток и скоростью инактивации и выведения ферментов с мочой. Длительность циркуляции ферментов в плазме много меньше, чем время существования их в клетке. Она выражается «периодом полураспада» - временем, по истечении которого активность фермента уменьшается наполовину.

Кака было уже отмечено выше, эндогенным энзимам присутствующим во внутренней среде организма в норме, противодействуют натуральные антиэнзимы, главным из которых является альфа-антитрипсин, вырабатываемый печенью. Таким образом, цитопатогенное действие энзимов проявится лишь при дисбалансе энзимемии и антиэнзимных систем.

Любое повреждение клеток приводит к росту активности ферментов, циркулирующих в крови – *энзимемии.* Спектр энзимемии и концентрация ферментов в крови соответствует как пораженному органу (наличие органоспецифических ферментов), так и глубине повреждения клеток (наличие ферментов, специфических для различных клеточных органелл). Так, для гепатоцитов специфичны два фермента - АлАТ и АсАТ (аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза). Однако, АлАТ локализуется исключительно в цитоплазме, в то время как 60% АсАТ находится в цитоплазме и 40% - в митохондриях. При неглубоких повреждениях гепатоцитов без повреждения митохондрий в кровь выделяются преимущественно цитоплазматические ферменты. Следовательно, отношение АсАТ/АлАТ, называемое отношением Де Ритиса, которое у здоровых индивидов равняется приблизительно 1,3, изменяется в случае гепатита, становясь меньше 1,0 (в пределах 0,7 – 0,4). Следует отметить, что в случае печеночноклеточной желтухи сывороточная активность АсАТ и АлАТ увеличивается на неделю раньше, чем увеличение концентрации билирубина. Уменьшение активности указанных ферментов до нормальных значений при благоприятном развитии, происходит через 5 – 7 недель, однако повышенные значения сохраняются до тех пор, пока продолжаются цитолитические процессы.

Активность щелочной фосфатазы в крови повышена при обструктивной желтухе, а также при остеобластической саркоме, при гиперпаратиреозе и метастатической карциноме. Уровень кислой фосфатазы повышен при раке простаты и некоторых новообразовательных процессах молочной железы.

Повышенные значения активности амилазы определяются при кишечной обструкции, остром панкреатите и диабете. Холинэстераза является одним из немногих ферментов, по уровню которого можно судить о функции почек - увеличение ее активности является частью нефротического синдрома.

6.6.2. Гиперкалиемия

Повреждения клеток ассоциируются с высвобождением из них калия с последующей гиперкалиемией. Рост концентрации калия в крови снижает градиент концентрации этого электролита между цитоплазмой возбудимых клеток и интерстицием, снижает потенциал покоя, изменяя и возбудимость клеток – сначала его увеличивает, а затем уменьшает вплоть до деполяризационного торможения. Особенно чувствительны к гиперкалиемии кардиомиоциты, которые первыми реагируют на этот дисгомеостаз, что проявляется характерными изменениями на ЭКГ.

6.6.3. Ответ острой фазы

Одной из стереотипных общих реакций организма на повреждение клеток является ответ острой фазы.

Ответ острой фазы представляет собой интегральный патологический процесс, сопутствующий клеточным, тканевым и органным патологическим процессам, характеризующийся комплексом реакций со стороны регуляторных и защитных систем с соответствующими изменениями гомеостаза организма.

Причинами ответа острой фазы являются клеточные и тканевые патологические процессы – повреждения клеток, некроз, дистрофии, региональные дисциркуляторные нарушения, воспаление, аллергия, новообразовательные процессы и др.

Ответ острой фазы инициируется биологически активными веществами, высвобождаемыми при активации, дегрануляции либо повреждении клеток мезенхимального происхождения: мастоцитов, макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов, эндотелиоцитов, фибробластов. Наиболее важными клеточными медиаторами твета острой фазы являются интерлейкины IL-1 и IL-6, фактор некроза опухоли (TNF-α), белки острой фазы. Названные медиаторы, высвобождаемые из клеток в интерстиций инициируют местную воспалительную реакцию, а будучи секретированными в системный кровоток взаимодействуют со специфическими рецепторами на клетках других органов, инициируя различные системные реакции острой фазы – реакции со стороны ЦНС, лихорадку, активацию эндокринной, лейкоцитарной и иммунной систем. Под действием первичных медиаторов печень секретирует белки острой фазы, которые также опосредуют различные эффекты общего характера.

Эффекты медиаторов острой фазы различны и многогранны.

Интерлейкин 1 – многофункциональный цитокин, секретируемый лейкоцитами, макрофагами, фибробластами, нервными и глиальными клетками. Он стимулирует циклооксигеназу и синтез простагландинов (провоспалительный эффект), обусловливает лихорадку (пирогенный эффект), стимулирует иммунную систему путем активизации лимфоцитов T_h, активирует секрецию кортикотропина и глюкокортикоидов (стрессогенный эффект). Провоспалительный эффект IL-1 служит патогенетическим фактором в развитии атеросклероза, септического шока, ревматоидного артрита, респираторного дистресс-синдрома взрослых, воспаления кишечника, почек.

Интерлейкин-6 продуцируется многими клетками (макрофагами, эндотелиоцитами, эпителиоцитами, иммуноцитами и др.), активируемыми бактериями, гетерогенными антигенами, медиаторами воспаления. IL-6 является основным стимулятором синтеза и секреции печенью белков острой фазы. Основными эффектами IL-6 являются активация секреции кортикотропина и глюкокортикоидов, лихорадка, стимуляция лейкопоэза с лейкоцитозом, дифференцировка B- и T-лимфоцитов. Гиперпродукция IL-6 инициирует аутоиммунные и остеодистрофические процессы, воспалительные реакции.

Фактор некроза опухоли (TNF-α) синтезируется макрофагами, лимфоцитами, нейтрофилами, мастоцитами под действием бактерий и бактериальных токсинов, IL-1 и IL-6 и др. TNF-α обладает противоопухолевым действием и сильным провоспалительным действием, обусловливает кахексию при хронических заболеваниях. Гиперпродукция TNF-α вызывает системные токсические эффекты: уменьшение сократимости миокарда, недостаточность кровообращения, понижение артериального давления, снижение венозного возврата к сердцу, повышение проницаемости сосудов,

диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) и, в итоге, шок с полиорганной недостаточностью.

К *белкам острой фазы*, синтезируемыми и секретируемыми печенью, относят:

С-реактивный белок, сывороточный амилоид А, фибриноген, гаптоглобин, α-1-антитрипсин, α-1-антихимотрипсин и др. Концентрация в крови белков острой фазы растет при повреждениях клеток. В то же время, концентрация других белков (трансферрина, альбуминов) уменьшается. Считается, что глюкокортикоиды и IL-1 стимулируют синтез белков острой фазы в печени.

Основными функциями белков острой фазы являются: инициирование воспаления, стимулирование фагоцитоза, связывание свободных радикалов кислорода, инактивация сывороточных ферментов.

С-реактивный белок является компонентом естественной защитной системы, стимулирует секрецию цитокинов, активирует комплемент, распознает и ассоциируется с гетерогенными антигенами на микробных клетках, опсонизируя их и способствуя, таким образом, их фагоцитированию.

Сывороточный амилоид А относится к липопротеидам высокой плотности, вызывает адгезию и хемотаксис лимфоцитов и макрофагов, способствует началу воспалительной реакции в атероматозных бляшках на стенке сосудов, предрасполагает к амилоидозу.

Фибриноген обладает противовоспалительным действием, создает необходимую основу для заживления ран.

Церулоплазмин обладает антиоксидантным действием, а *гаптоглобин* захватывает гемоглобин, высвобождающийся из эритроцитов в процесс внутрисосудистого гемолиза.

Антиферменты ингибируют активность ферментов, проникших в кровь при повреждениях клеток (трипсина и химотрипсина, эластазы, коллагеназы, плазмина, тромбина, ренина, лейкоцитарных протеаз), ослабляя их патогенные эффекты.

Проявления ответа острой фазы выражаются в активации нервной, эндокринной, иммунной систем. Клинически это проявляется общими симптомами (лихорадка, апатия, анорексия), артромиогенными симптомами (миалгия, артралгия), эндокринными проявлениями (гиперсекреция кортикотропина и глюкокортикоидов, инсулина, вазопрессина), метаболическими проявлениями (усиление катаболизма), изменениями показателей крови (гипоальбуминемия, появление белков острой фазы, ускорение СОЭ, активация комплемента, свертывающей системы, нейтрофильный лейкоцитоз и др.).

Биологическое значение ответа острой фазы диалектически двойственно: при адекватной интенсивности она благоприятна для организма защитной и восстановительной ролью; однако, при чрезмерной интенсивности она инициирует гиперергические воспалительные процессы, а также интегральные патологические процессы – шок и кахексию.

6.6.4. Лихорадка

Одновременно с воспалением поврежденного органа и ответом острой фазы, повреждения клеток, возникших в организме под действием патогенного фактора, вызывают и лихорадку.

Лихорадка (лат. *febris*, греч. *pyrexia*) – интегральный типический патологический процесс, характерный для человека и теплокровных животных, возникающий в ответ

на повреждения клеток и воспаление, характеризующийся перестройкой терморегуляции и смещением точки регуляции температуры тела («*set point*») на более высокий уровень. Лихорадка проявляется временным повышением температуры тела вне зависимости от температуры окружающей среды и, обычно, сопровождается характерными изменениями метаболизма и функций систем и органов. В биологическом аспекте лихорадка представляет собой общую реакцию организма на потенциально патогенные биологические факторы либо на повреждения клеток и направлена на удаление патогенного фактора из организма, а также на восстановление нарушенной целостности организма. Таким образом, повреждение клеток, воспаление и лихорадка – неразделимые процессы, развивающиеся одновременно и направленные на реализацию одной задачи: восстановление гомеостаза организма.

Этиология лихорадки

Лихорадка может быть обусловлена только специфическими веществами – пирогенами (от греч. *pyros* – огонь). В зависимости от их происхождения пирогены подразделяются на несколько груп.

I. Первичные пирогены:

1) экзогенные пирогены:

– инфекционные экзогенные пирогены;

– неинфекционные экзогенные пирогены;

2) эндогенные пирогены;

II. Вторичные пирогены.

Первичные пирогены. Отличительная особенность первичных пирогенов состоит в том, что они не вызывают лихорадку непосредственно, но способствуют высвобождению вторичных (лейкоцитарных) пирогенов.

Экзогенные пирогены подразделяются на инфекционные и неинфекционные. К экзогенным инфекционным пирогенам относятся продукты жизнедеятельности (эндо- и экзотоксины) либо частицы умерших микроорганизмов, вирусов, паразитов (напр., микобактерия туберкулеза, стрепто- и стафилококки, гонококки, вирусы гепатита, инфекционного мононуклеоза и т.д.). Они являются частью микробных эндотоксинов. С точки зрения химического состава инфекционные пирогены представляют собой липополисахариды, белки (например, пирогены возбудителей дизентерии, туберкулеза). Мембраны грамположительных и грамотрицательных бактерий содержат очень активное вещество – мураминовую кислоту, являющейся компонентом мембранных пептидогликанов и мощным стимулятором синтеза вторичных пирогенов. Следует отметить, что токсические свойства экзогенных пирогенов не отражают степень их пирогенности: токсические дозы в несколько тысяч раз превышают пирогенные дозы. В случае повторного введения в организм бактериальных липополисахаридов (например, в виде очищенных пиретогенных препаратов – напр., пирогенала), их пирогенное действие снижается – возникает толерантность организма к пирогенам.

Экзогенными неинфекционными пирогенами являются также и иммунные сыворотки, человеческие иммуноглобулины, заменители крови и плазмы, а также белковые фракции плазмы, полученные из крови и назначаемые с целью лечения либо профилактики.

Эндогенные вещества с пирогенными свойствами содержатся в клетках организма и могут вызывать лихорадку при их высвобождении (напр., в случае механи-

ческого повреждения тканей, некроза, инфаркта миокарда, асептического воспаления, гемолиза и т.д.).

В некоторых случаях возможны феброидные реакции, известные как *эндогенные гипертермии*. В отличие от лихорадки, они не обусловлены действием пирогенов, а возникают в результате стимуляции симпатической нервной системы (например, при стрессе), либо в результате прямого воздействия на клетки органов и тканей с разобщением окислительного фосфорилирования (например, при избытке тиреоидных гормонов).

Эндогенные гипертермии подразделяются на *нейрогенные* (центрального генеза – появляются при травме головного мозга, психогенные – неврозы, интеллектуальная и эмоциональная перегрузка, гипноз, рефлекторные – при уролитиазе, желчекаменной болезни, раздражении брюшины, сопровождаемом болевым синдромом), *эндокринные* (гипертиреоз, феохромоцитома), *медикаментозные* (пирогенные белковые и небелковые препараты, полипептиды, кофеин, эфедрин, антибиотики, сульфамиды), *метаболические* (семейная наследственная лихорадка, болезнь Фабри (дистопический липоматоз).

Вторичные пирогены представляют собой полипептиды либо белки с молекулярной массой в пределах от 155 до 4000 дальтон, которые называются еще *лейкоцитарными пирогенами (ЛП)*. К лейкоцитарным пирогенам относят и 2 наболее активных полипептида, которые, согласно предложению Ж.Оппенгейма (1979), в настоящее время обозначаются как интерлейкин-1 (IL-1). IL-1 считается одним из ключевых медиаторов в патогенезе лихорадки и острой формы воспаления. IL-1 стимулирует секрецию простагландинов и белков острой фазы – амилоидов А и Р, С-реактивного белка, гаптоглобина, антитрипсина и церулоплазмина. Под действием IL-1 инициируется синтез интерлейкина-2 (IL-2) Т-лимфоцитами, а также усиливается экспрессия клеточных рецепторов. Кроме того,под действием IL-1 усиливается пролиферация В-лимфоцитов, стимулируются синтез антител и экспрессия мембранных рецепторов для иммуноглобулинов. В норме IL-1 не проходит гематоэнцефалический барьер, однако в случае нарушения проницаемости последнего (напр., при воспалении)

IL-1 проникает в преоптическую зону гипоталамуса и взаимодействует с рецепторами нейронов центра терморегуляции.

Пиретогенными свойствами обладает и IL-1-α (выделяемый клетками сосудистого эндотелия, фибробластами), IL-6, лимфотоксин, фактор некроза опухоли, интерфероны и др. Источниками ЛП являются фагоцитарные клетки крови (нейтрофилы, моноциты), а также тканевые макрофаги, астроциты, Т- и В-лимфоциты. В отличие от первичных эндогенных пирогенов, вторичные пирогены не входят в состав клеток, а синтезируются только под действием соответствующего стимула. Таким стимулом для запуска синтеза ЛП может быть фагоцитоз частиц, содержащих в своем составе первичные пирогены: микроорганизмов, поврежденных клеток, иммунных комплексов, гетерогенных частиц и др.

Образование эндогенных вторичных пирогенов является основным звеном патогенеза лихорадки, вне зависимости от первопричины.

Патогенез лихорадки

Проникновение в организм экзогенных пирогенных веществ либо высвобождение из клеток первичных эндогенных пирогенов ведет к синтезу компетентными клетками вторичных эндогенных пирогенов (лейкоцитарных пирогенов). С момента контакта первичных пирогенов с макрофагами начинается синтез вторичных пирогенов. Механизм,

определяющий синтез и выделение эндогенных пирогенов недостаточно изучен. На настоящий момент принят следующий взгляд на синтез ЛП. Для начала температурной реакции недостаточно действия только одного пирогена - необходимо наличие комплекса стимулирующих факторов (чаще наличие очага воспаления). Для синтеза и выделения вторичных пирогенов необходим латентный период, в течение которого наблюдается лейкопения, обусловленная адгезией лейкоцитов к стенке сосуда с последующим диапедезом и их секвестрацией в тканях. Синтез вторичных пирогенов происходит *de novo* и обусловлен derepрессией специфического физиологического репрессора (по механизму *feed-back*), что проявляется усилением синтеза соответствующей рибонуклеиновой кислоты (м-РНК). Для высвобождения из клеток вторичных пирогенов необходимо присутствие катионов Ca^{2+} и K^{+}. В отличие от первичных пирогенов (бактериальных и небактериальных), вторичные строго специфичны и могут считаться медиаторами лихорадки.

Вторичные пирогены, секретированные в жидкости организма, переносятся к центральной нервной системе (ЦНС), где действуют на нейроны центра терморегуляции в гипоталамусе. Установлено, что нейроны, расположенные в этой области гипоталамуса, имеют мембраны со специфическими рецепторами. Взаимодействие рецепторов с лейкоцитарными (вторичными) пирогенами, активируют систему аденилатциклазы. В результате в клетках увеличивается концентрация циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Кроме того, под действием вторичных пирогенов активируется циклооксигеназа, и таким образом усиливается синтез простагландинов E_1, которые также увеличивают концентрацию цАМФ в гипоталамусе за счет ингибирования фермента фосфодиэстеразы. цАМФ напрямую изменяет чувствительность нейронов центра терморегуляции к температуре крови и к сигналам от терморецепторов кожи. Предполагается, что под действием пирогенов точка регуляции терморегуляторного центра смещается на более высокую, чем нормальная, температуру, в результате чего центр терморегуляции воспринимает нормальную температуру тела как пониженную. Как следствие посылаются импульсы к центрам вегетативной нервной системы (ВНС), а оттуда – и к эндокринным железам (надпочечникам, щитовидной железу). Конечным эффектом является возбуждение симпатической нервной системы с параллельным ингибированием парасимпатической системы. Возбуждение симпатической нервной системы ведет к снижению теплоотдачи посредством спазма периферических сосудов, снижению потоотделения, ослабления легочной вентиляции, а с другой стороны – к усилению теплопродукции(термогенеза) посредством усиления секреции адреналина и норадреналина, тиреоидных гормонов. Помимо интенсификации катаболических процессов, увеличение теплопродукции достигается также и за счет мышечного термогенеза - непроизвольные сокращения скелетных мышц (мышечного тремора). Таким образом, в результате перестройки деятельности центра терморегуляции, направленной на активное поддержание более высокой температуры тела, температурный гомеостаз устанавливается на более высоком уровне и характеризуется увеличенной теплопродукцией и сниженной теплооотдачей. Следовательно, терморегуляция при лихорадке направлена на активную задержку тепла в организме вне зависимости от температуры окружающей среды. В этом и состоит главное отличие лихорадки от перегревания при повышенной температуре окружающей среды, когда гипертермия обусловлена нарушением активности центра терморегуляции.

Стадии лихорадки

В развитии температурной реакции различают три стадии:

1) стадия повышения температуры тела (*stadium incrementi*);

2) стадия поддержания высокой температуры (*stadium fastigii*);

3) стадия снижения температуры тела (*stadium decrementi*).

Стадия повышения температуры характеризуется преобладанием термогенеза над теплоотдачей за счет уменьшения потерь тепла. Установлено, что в этом периоде термогенез может усилиться не более чем на 50% по сравнению с начальным уровнем, что недостаточно для поднятия температуры тела. Это указывает на то, что главную роль в повышении температуры тела играет ограничение теплоотдачи. Усиление термогенеза в большой степени обусловлено усилением процессов окисления во внутренних органах (особенно в печени и мышцах – несократительный термогенез). Термогенез в мышцах реализуется за счет непроизвольных сокращений – тремора, сопровождемого ознобом.

Снижение теплоотдачи в этом периоде достигается также за счет реакции, выработавшейся в результате эволюции: сокращение мышц, поднимающих волосы, что обуславливает двойной эффект – взъерошивание шерсти (у животных) и спазм циркулярных мышц протоков потовых желез, что прекращает потоотделение и теплоотдачу через испарение (эта реакция у человека проявляется «гусиной кожей»).

Процесс повышения температуры тела продолжается до тех пор, пока не будет достигнут новый уровень, соответствующий «смещенной» точке терморегуляции. Максимальная температура почти никогда не превышает 42,2°С (в прямой кишке) и редко бывает выше 41,1°С. Предполагается, что существует специальный защитный механизм, который предотвращает избыточное повышение температуры тела при лихорадке (при гипертермии, обусловленной повышенной температурой окружающей среды, этот механизм не действует и температура тела может превысить 42,2°С).

В зависимости от максимального значения температуры тела, лихорадку подразделяют на следующие виды:

1) субфебрильную – до 38°С;

2) умеренную (фебрильную) – от 38,1 до 39°С;

3) высокую – 39,1 до 40°С;

4) гиперпиретическую – свыше 40°С.

Максимальная температура в случае лихорадки зависит как от пирогенных свойств биологического фактора, так и от особенностей организма – возраста, пола, конституции, функционального состояния ЦНС, эндокринной и других систем. У астеничных и истощенных больных инфекционные заболевания могут протекать без лихорадки, что является неблагоприятным симптомом и делает течение болезни более тяжелым. На фоне назначения наркотических веществ лихорадка также не проявляется.

Хотя биологическое значение лихорадки состоит в защите организма от патогенных биологических факторов, гиперпиретическая лихорадка сама по себе становится патогенной, обусловливая повреждения клеток и тяжелые нарушения ЦНС, судороги (чаще у детей младше 3 лет), кому. Эти состояния часто сопровождают вирусные инфекции, тяжелые отравления. Гиперпиретическая температура представляет большую опасность и для людей пожилого возраста.

Стадия поддержания высокой температуры. Эта стадия характеризуется равно-

весием процессов термогенеза и теплоотдачи, которые протекают на более высоком, чем нормальный, уровне. Термогенез остается на высоком уровне, в то время как теплоотдача, по сравнению с первым периодом лихорадки, усиливается за счет расширения периферических сосудов, увеличения легочной вентиляции, умеренного усиления потоотделения. Высокая температура поддерживается столько времени, сколько в организме присутствуют пирогенные факторы. Лихорадка является одним из показателей для мониторинга течения инфекционных болезней, а также для оценки эффективности противоинфекционной терапии.

В зависимости от суточных колебаний температуры (разница между утренним и вечерним значениями температуры) во второй стадии, выделяют следующие типы лихорадки:

1) *постоянная лихорадка (febris continua)* – суточные колебания температуры не превышают 1°С (напр., при вирусной и крупозной пневмонии, псевдотуберкулезе, тифе);

2) *послабляющая (ремиттирующая) лихорадка (febris remittens)* – суточные колебания составляют не менее 1°С, однако утренняя температура тела никогда не снижается до нормальных значений;

3) *перемежающаяся (интерметтирующая) лихорадка (febris intermittens)* – характеризуется значительными суточными колебаниями температуры тела со снижением температуры по утрам до нормальных значений (напр., при бруцеллезе, йерсиниозе, инфекционном мононуклеозе, экссудативном плеврите, туберкулезе);

4) *гектическая (истощающая) лихорадка (febris hectica)* - иногда обозначается как септическая лихорадка; проявляется чередованием повышений температуры (свыше 40°С) с резкими ее снижениями; суточные колебания температуры составляют 3–5°С (напр., при легионеллезе, септицемии, генерализованном токсоплазмозе и т.д.);

5) *атипическая лихорадка (febris athypica)*- характеризуется нарушением циркадианных ритмов температуры – утром температура может быть выше, чем вечером (напр., при тяжелой септицемии, туберкулезе);

6) *возвратная лихорадка (febris recurrens)* - отличается повторным появлением лихорадки после афебрильного периода (напр., при тифе, лимфогранулематозе, малярии);

7) *рецидивирующая лихорадка* является вариантом возвратной лихорадки при хронических заболеваниях (напр., при нелеченном остеомиелите);

8) *волнообразная лихорадка* характеризуется ритмичными повышениями и снижениями температуры тела, а также периодами нормальной температуры (напр., при бруцеллезе, лейшманиозе, лимфогранулематозе, орнитозе и т.д.).

Временное, непродолжительное повышение температуры (на протяжении нескольких часов) до максимальных значений около 37,5–38°С (*febris ephemera*) иногда регистрируется при нейроэндокринных нарушениях (напр., во время менопаузы), при некоторых хронических инфекциях.

Стадия снижения температуры. Одновременно с удалением из организма первичного пирогена и прекращением синтеза вторичных пирогенов, ослабляется их действие на нейроны центра терморегуляции с возвратом точки терморегуляции к нормальному значению – около 36,6°С. После восстановления нормальной чувствительности центра терморегуляции температура тела лихорадящего человека воспринимается им как повышенная, вследствие чего симпатическая система ингибируется,

а парасимпатическая активируется. Из этого следует усиление теплоотдачи и уменьшение термогенеза. Теплоотдача усиливается вследствие расширения сосудов кожи, усиления потоотделения и внешнего дыхания. Одновременно уменьшается термогенез, и температура тела начинает падать.

Падение температуры может быть резким (*кризис*) либо постепенным (*лизис*). Кризис часто ведет к острой недостаточности кровообращения (коллапсу) и даже к летальному исходу. Снижение температуры лизисом переносится больными гораздо легче и, как правило, не вызывает осложнений.

Часто после перенесенной лихорадки нормальная функция центра терморегуляции восстанавливается постепенно, что проявляется нестабильным характером температуры на протяжении некоторого периода.

Функциональное состояние органов и систем при лихорадке

Лихорадка сопровождается изменением функций всех систем организма, однако они носят различный характер в зависимости от стадии лихорадки.

Центральная нервная система. Лихорадка ведет к нарушениям функционирования коры мозга. У людей наблюдается повышенная возбудимость (особенно на первой стадии лихорадки). Частым клиническим симптомом лихорадки является головная боль. Лихорадка с высокой температурой часто сопровождается бредом, галлюцинациями, возможна потеря сознания. У детей могут появляться судороги.

Эндокринная система. Активируется гипоталамо-гипофизарная система, наблюдаются симптомы стресса. Возбуждение симпатической нервной системы на первой и второй стадиях лихорадки сопровождается усиленной секрецией адреналина. Активируется функция щитовидной железы, что способствует повышению сновного обмена.

Сердечно-сосудистая система. Лихорадка характеризуется существенными изменениями функций сердца и сосудов. Согласно правилу Либермейстера, повышение температуры тела на 1°С сопровождается учащением сердечных сокращений на 8–10 в минуту. Это происходит из-за местного нагревания синусного узла. Кроме этого, имеет значение повышение тонуса симпатической нервной системы. Как следствие увеличивается систолический объем и сердечный выброс. В первой стадии лихорадки артериальное давление может повышаться в результате спазма периферических сосудов и перераспределения крови к внутренним органам («централизация кровообращения»). В третьей стадии критическое снижение температуры может вести к развитию коллапса, обусловленного резким снижением тонуса артериальных сосудов. Следует отметить, что некоторые тяжелые инфекционные заболевания протекают без выраженной тахикардии, например, тиф. Сильная интоксикация, появляющаяся в этих случаях, тормозит функциональную активность синусного узла – развивается брадикардия. В случае высокой лихорадки у некоторых больных возникают аритмии.

Дыхательная система. В первой стадии лихорадки частота дыхания снижается, а впоследствии увеличивается, что способствует сначала снижению, а затем усилению теплоотдачи.

Пищеварительная система и печень. Лихорадка сопровождается выраженными изменениями пищеварения, обусловленными гипосекрецией всех пищеварительных желез (слюнные железы, железы желудка, поджелудочная железа, печень, железы кишечника), общей гипотонией и гипокинезией ЖКТ, задержкой каловых масс (спасти-

ческий либо атоническй запор). Из-за уменьшения слюноотделения возникает сухость слизистой полости рта (ксеростомия), язык обложен. Снижается аппетит, гипосекреция желудочных желез ассоциируется с гипоацидностью. Нарушается эндокринная функция желудочно-кишечного тракта (секреция гастрина, секретина, вазоинтестинального полипептида и т.д.). Нарушение полостного и париетального пищеварения вызывает дисбактериоз, метеоризм, кишечную аутоинтоксикацию, в результате чего может развиться мальдигестия и мальабсорбция. При лихорадке изменяются и функции печени. Усиливаются дезинтоксикационная и барьерная функции. Умеренная лихорадка стимулирует фагоцитарную активность купферовых клеток печени.

Почки и водно-электролитный метаболизм. В первой стадии лихорадки диурез увеличивается в результате спазма эфферентных клубочковых сосудов и увеличения фильтрационного давления. Соответственно, увеличивается выведение воды и хлоридов. Во второй стадии диурез снижается, вода, натрий и хлориды задерживаются в организме, что обусловлено усилением секреции альдостерона. На стадии снижения температуры тела выделение воды и хлоридов вновь возрастает (особенно при интенсивном потении), увеличивается диурез, что может вести к дегидратации организма.

Изменения метаболизма. Лихорадка сопровождается изменениями всех видов метаболизма, которые большей частью неспецифичны, характерны и для других патологических процессов (напр., при гипоксии, стрессе). Характерной чертой лихорадки является *усиление окислительных процессов и основного обмена.* Установлено, что при повышении температуры на 1°С основной обмен увеличивается на 10 – 12%. Одновременно увеличивается потребность в кислороде. Содержание CO_2 в артериальной крови снижается из-за альвеолярной гипервентиляции. Следствием гипокапнии является спазм сосудов, снижение притока крови и кислорода к мозгу. Изменения *углеводного обмена* при лихорадке обусловлены возбуждением симпатической нервной системы, что проявляется усиленным распадом гликогена в печени, дефицитом гликогена в гепатоцитах, повышением уровня глюкозы в крови (гипергликемия). Эти изменения обусловливают (вместе с нарушениями обмена жиров) накопление кетоновых тел в организме, развитие кетоацидоза.

Лихорадка также сопровождается нарушениями *жирового обмена.* Усиливается мобилизация жиров из депо (липолиз в жировой ткани), что является основным источником энергии у больных. Вследствие расходования резервов гликогена нарушается окисление высших алифатических кислот, усиливается синтез кетоновых тел. У больных наблюдается гиперкетонемия и кетонурия.

Обмен белков также существенно изменяется: азотистый баланс становится отрицательным, что обусловлено как интенсивным распадом белков, так и недостаточным поступлением белков в организм из-за анорексии и нарушений пищеварения. На этом фоне могут усиливаться проявления дефицита белков.

Нарушения *водно-солевого обмена* при лихорадке могут вести к развитию тяжелой изотонической дегидратации, сопровождающейся нарушениями функций ЦНС. У детей быстро развиваются нарушения терморегуляции, часто появляются судороги. Нарушения водно-солевого обмена при лихорадке сопровождаются смещением кислотно-щелочного состояния – умеренная лихорадка часто сопровождается газовым алкалозом, а высокая и гиперпиретическая лихорадка – негазовым ацидозом. Лихорадка ведет к снижению содержания свободного железа в сыворотке крови; в то

же время увеличивается концентрация ферритина. При длительной лихорадке возможно развитие недостатка железа – возникает гипохромная анемия. Снижение активности железосодержащих ферментов ведет к нарушению процессов тканевого дыхания, особенно в головном мозге. При лихорадке снижается количество цинка и увеличивается количество меди.

Биологическое значение лихорадки

Лихорадка как типический патологический процесс появилась в результате эволюции, имеет большое значение и во многом определяет благоприятный исход заболеваний. Умеренная лихорадка имеет ряд защитных функций: 1) стимулирует выработку антител, увеличивает активность цитокинов (напр., интерферона); 2) стимулирует клеточный иммунитет; 3) стимулирует фагоцитоз; 4) задерживает развитие аллергических реакций; 5) замедляет размножение микроорганизмов и вирусов, а также оказывает бактерицидное действие (напр., установлено, что гонококки и трепонемы гибнут при 40 – 41°C); 6) уменьшает устойчивость микроорганизмов к антибиотикам. Принимая во внимание вышесказанное, в настоящее время не рекомендуется назначение жаропонижающих средств в случае умеренной лихорадки и ее нормальной переносимости больным.

Защитный эффект лихорадки лежит в основе *пиротерапии* – метода лечения хронических инфекций с торпидным развитием искусственно вызванной лихорадкой (напр., висцерального сифилиса).

Отрицательное влияние лихорадки на организм заключается в том, что высокая температура может непосредственно повреждать клетки ЦНС, обусловливает функциональную перегрузку сердечно-сосудистой системы, нарушает процесс пищеварения, усиливает обмен веществ. Лихорадка особенно тяжело переносится лицами пожилого возраста, а также детьми раннего возраста. Длительная лихорадка (например, при туберкулезе, хронических септических процессах) может истощить больного.

Тактика врача в отношении лихорадящего больного должна определяться индивидуально, принимая во внимание специфику и тяжесть болезни, характер лихорадки, и то, как пациент ее переносит.Необходимо также учитывать возможные противопоказания для жаропонижающей терапии.

6.6.5. Стресс. Общий адаптационный синдром

Патологические процессы на клеточном, тканевом и органном уровнях (повреждения клеток, дистрофии, некроз, воспаление) через неспецифические механизмы генерализации (нейрогенные, гуморальные) неизбежно вызывают и общие реакции организма посредством интеграционных систем (ЦНС и эндокринные железы). Эти общие реакции, как и любое биологическое явление, носят двойственный характер – они являются биологически благоприятными реакциями (адаптация, компенсация, защита, репарация), однако носят и потенциально патогенный, повреждающий характер. Комплекс общих реакций как ответ на повреждения клетки в историческом аспекте рассматривался как «гомеостаз» (W.Kennon), как «физиологические мероприятия организма против повреждения» (И.Павлов), как «адаптивно-трофическая симпатическая нервная система» (Л.Орбели). Дальнейшим развитием концепции об общей адаптивно-компенсаторной системе стала теория Ганса Селье о «стрессе» (1936). Следует отметить, что на протяжении почти 7 десятилетий понятие о стрессе усложни-

лось и обогатилось новыми данными. В современном понимании понятие стресса преобразовалось из физиологического и медицинского явления в понятие универсально биологическое, психологическое, философское и социальное. Далее стресс будет описан только как общая стереотипная реакция организма на клеточные, тканевые и органные патологические процессы.

Стресс (общий адаптационный синдром) – комплекс неспецифических реакций организма в ответ на действие экзо- либо эндогенных факторов повышенной силы (стрессоров), характеризующийся адаптивными, защитными, компенсаторными и репарационными реакциями, которые способствуют восстановлению гомеостаза и выживанию организма в новых условиях.

Изначально стресс был описан как общая неспецифическая, большей частью адаптивная, реакция организма на повреждения, вызванные многими патогенными факторами – токсическими веществами, действием пониженных и повышенных температур, инфекциями, травмами, кровотечениями, раздражением нервной системы и многим другим. Систематическое изучение морфологических и функциональных изменений, происходящих под действием физических, химических, биологических, психических и социальных факторов агрессии, выполненное Гансом Селье, выявило неспецифический характер реакций, являющихся общими для различных агентов окружающей среды. Среди этих реакций преобладают нервно-эндокринные и метаболические реакции организма на действие стрессорных факторов, названные Селье «*общим адаптационным синдромом*» (1939), а Лабори – «*постагрессивной колебательной реакцией*» (1955). Нервно-эндокринно-метаболические реакции, адекватные стрессорному фактору, обеспечивающие сопротивление и восстановление гомеостатического баланса без вредных для организма последствий были названы «*эустрессом*». Неадекватные (избыточные либо недостаточные) ответы, вызывающие патологические реакции, патологические процессы либо заболевание называются «*дисстрессом*».

Этиология. В качестве стрессорных факторов Селье выделял механические (механические травмы), физические (пониженная либо повышенная температура), химические (токсины), биологические (инфекция), психогенные (психические травмы) факторы. В зависимости от их природы стрессорные факторы подразделяются на *биоэкологические, психические и социальные.*

1. *Биоэкологические факторы* (соматические) – травмы, температура (холод либо жара), потоки воздуха, влажность, ионизирующие излучения, пищевые факторы, инфекционные агенты, паразиты, физическое усилие и т.д.

2. *Психические факторы* – страх, тревога, фрустрация, психоэмоциональные перегрузки, конфликты, реактивные состояния.

3. *Социальные факторы* – конфликты на работе, в семье, в обществе

Патогенез

Биологические реакции общего адаптационного синдрома у животных и человека развиваются в три стадии, описанные Гансом Селье:

1) стадия тревоги (этапы шока и противошока);
2) стадия резистентности (адаптации);
3) стадия истощения.

Стадия тревоги состоит из двух фаз – фазы шока и фазы противошока.

Фаза шока наступает сразу же после действия стрессорного фактора и проявляется «*первичным синдромом повреждения*», появляющимся в месте действия патогенного фактора. Местные изменения, произведенные стрессорным фактором (повреждения клеток, дистрофии, некроз, воспаление), через рефлекторные и гуморальные механизмы ведут к возбуждению симпатической нервной системы, стимуляции коркового и мозгового слоев надпочечников. Адреналин и норадреналин, высвобождаемые в кровь, мобилизуют защитные силы организма, вызывая явления характерные для стадии тревоги и проявляющиеся шоком – усиливаются сердечная деятельность, внешнее дыхание, суживаются периферические сосуды, в то время как сосуды миокарда, головного мозга и легких расширяются (централизация кровообращения), поднимается артериальное давление, усиливаются катаболические процессы – гликогенолиз, липолиз, протеолиз вместе с глюконеогенезом, устанавливается отрицательный азотистый баланс, увеличивается потребление O_2 и образование CO_2, усиливается фагоцитоз. Гиперсекреция адреналина, гиперлипидемия, высвобождение железа из гемоглобина и миоглобина, распад АТФ до АДФ и АМФ ведут к активации процессов пероксидного окисления жиров цитоплазматической мембраны и мембран клеточных органелл с последующими типическими патогенными эффектами. Соответственно патогенный эффект липидных пероксидов усиливается из-за истощения антиоксидантных систем (СОД, каталаза, и т.д.).

Фаза противошока начинается с гиперфункцией симпатоадреналовой системы с последующим усилением секреции антидиуретического гормона (АДГ). Вовлечение в процесс оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники проявляется гиперсекрецией гипоталамического кортиколиберина (РФ-АКТГ), гипофизарного кортикотропина (АКТГ) и, соответственно, активацией надпочечников со значительной гиперсекрецией глюко- и минералокортикоидов, которые влияют на метаболизм углеводов, белков и минеральных веществ, повышая способность к адаптации и сопротивляемость организма. Стимуляция симпатической системы и выброс катехоламинов ведут к выраженному повышению энергообеспечения за счет эффективной мобилизации запасов углеводов (печеночного гликогена) и жиров (из подкожной жировой клетчатки), усиления образования макроэргических соединений (АТФ) и т.д. Эта энергия необходима для функционирования специфических биологических механизмов адаптации. Синергичное действие катехоламинов и кортикостероидов, в особенности насердечнососудистую систему и направленное на усиление катаболизма, обеспечивает условия для более эффективной биологической деятельности. Таким образом, усиливается системный и местный кровоток, особенно в жизненно важных органах (головном мозге, сердце, легких), с одновременной периферической вазоконстрикцией с перераспределением крови и мобилизацией ее из депо. Глюкокортикоиды усиливают глюконеогенез, что увеличивает гипергликемию, вызванную катехоламинами, обладают противовоспалительным действием, усиливают эритропоэз. Намного усиливается лейкопоэтическая деятельность гематопоэтических органов с преобладанием стимуляции нейтрофилов. Под действием глюкокортикоидов происходит активация факторов свертывания крови, усиление тромбоцитопоэза, рост катаболизма белков, поддерживается стабильность мембран клеток и клеточных органелл, в особенности митохондриальных и лизосомальных.

В ответ на нарушение водно-электролитного баланса секретируются минерало-

кортикоиды, предупреждая избыточные потери Na^+, а задержка воды обеспечивается секрецией АДГ.

Первая стадия клинически проявляется гиперплазией и гиперсекрецией коры надпочечников, инволюцией лимфоидных органов с последующей лимфоцитопенией, угнетением фагоцитоза, эозинопенией, ростом артериального давления и усилением мышечного тонуса, гипергликемией, нормализацией температуры тела. Вместе с тем, желудочная гиперсекреция с гиперацидностью совместно со спазмом кровеносных сосудов и ингибированием пролиферации слизистой желудка, снижают защиту слизистой и могут вести к образованию язв желудка.

Стадия резистентности характеризуется максимальной напряженностью приспособительных и защитных реакций, адекватных стрессорному фактору, с восстановлением и поддержанием гомеостаза организма, что обеспечивает нормальную жизненную активность в новых, часто неблагоприятных, условиях окружающей среды. Эта стадия имеет наибольшую длительность и контролируется анаболическими гормонами (соматотропином, инсулином). Происходит восполнение запасов гликогена, жиров и белков, нормализация показателей внутренней среды организма.

Стадия резистентности имеет характерные проявления во всех системах организма.

Сердечно-сосудистая система реагирует тахикардией и артериальной гипертензией благодаря влиянию катехоламинов, централизацией кровообращения посредством избирательной вазоконстрикции и вазодиллятации, увеличению объема циркулирующей крови за счет мобилизации крови, депонированной в печени, селезенке, подсосочковом сплетении, а также за счет усиления эритропоэза.

Дыхательная система – учащается дыхание, расширяются бронхи, увеличивается поверхность альвеол.

В почках происходит вазоконстрикция, уменьшается почечный кровоток, снижается эффективное давление гломерулярной фильтрации и диурез, который еще более снижается при увеличении секреции АДГ.

Реакция *эндокринных желез* на стресс различна. Одной из важнейших реакций является гипертрофия надпочечников с усилением секреции катаболических гормонов – катехоламинов, глюкокортикоидов, происходит также гиперсекреция глюкагона, соматотропина с катаболическим влиянием на обмен жиров и углеводов.

Изменения метаболизма – усиление гликолиза в печени с последующей гипергликемией, усиление липолиза с последующей транспортной гиперлипидемией и выходом свободных жирных кислот в плазму, протеолиз в органах и глюконеогенез.

Стресс завешается морфологическими и функциональными изменениями в *гематопоэтической и иммунной системах* – атрофией тимуса и лимфоидной ткани с уменьшением количества лимфоцитов в периферической крови, перераспределением лимфоцитов из сосудистого русла в селезенку, лимфатические узлы, грудной лимфатический проток и костный мозг, супрессия Т-лимфоцитов, снижение количества эозинофилов и моноцитов из-за их перераспределения в сосудистом русле. Все эти явления определяют стрессогенный иммунодефицит. Одновременно увеличивается число нейтрофилов в крови из-за их мобилизации из костного мозга, однако замедляются их эмиграция и накопление в очаге воспаления.

Патогенез стресса включает нервные и эндокринные механизмы.

Гипоталамус и соседние области считаются центральными компонентами

ответа при стрессе. Они получают стимулы от ретикулярной формации ствола мозга, от лимбической системы и от таламуса. Сигналы психогенного стресса поступают в гипоталамус по нисходящим корковым путям (кортико-гипоталамическим), в то время как физический (соматический) стресс распространяется по восходящим нервным путям от спинного мозга.

Ретикулярная формация – другой первичный нервный компонент ответа на стресс, неспецифически активирующий головной мозг.

Симпатическая нервная система – это общий эфферентный путь, соединяющий с периферическими эффекторными органами и благодаря которому возникает стадия тревоги. Периферическим нейротрансмиттером, действующим на уровне органов и определяющим физиологические реакции, характерные для стресса, является норадреналин. Одним из эффектов стимуляции преганглионарных волокон, образующих синапсы в корковом веществе надпочечников, является увеличение синтеза и секреции в кровь адреналина. Кроме того, адреналин обеспечивает взаимосвязь на уровне некоторых мозговых полей, в особенности на уровне ретикулярной формации. Так, установлено существование механизма самоусиления ответа нервной системы на стресс.

Эндокринные патогенетические механизмы включают гиперсекрецию адреналина и норадреналина, соматотропина, кортикотропина и глюкокортикоидов.

Стадия истощения наступает при длительным действии стрессорного фактора и характеризуется истощением приспособительных и защитных механизмов. Основное проявление – это недостаточность глюкокортикоидов и энергетических запасов. Стадия истощения проявляется ограничением способности к приспособлению организма, гипоплазией и гипофункцией надпочечников, уменьшением секреции кортикостероидов, что ведет к артериальной гипотензии, брадикардии, гипотермии, повышенной проницаемости капилляров, анемии, остеопорозу, атрофии половых желез, тяжелым нарушениям обмена, декомпенсированному ацидозу, кахексии, истощению и, внекоторых случаях, смерти организма.

Биологическое значение. Умеренный непродолжительный стресс благоприятно влияет на организм, так как повышает способность к адаптации и устойчивость организма к действию патогенных факторов, вызвавших стрессовую реакцию. После одноразового стресса возрастает устойчивость организма к действию других стрессогенных факторов – наступает перекрестная устойчивость. При этом ослабляется гиперергическая воспалительная реакция, нередко опасная для организма, предотвращаются аллергические реакции, поражения сердца, почек и других органов.

Сильный и продолжительный стресс может окончиться неблагоприятными последствиями, иногда фатальными для организма. Негативная сторона стресса включает *стрессогенную патологию (мальадаптацию).* Исследования показали, что действие психогенных стрессорных факторов может вести к возникновению психосоматических заболеваний (язва двенадцатиперстной кишки, бронхиальная астма, инфаркт миокарда, нейродермиты, гипертиреоз и т.д.). Катехоламины, высвобождаемые под действием стрессорных факторов, влияют на сердечно-сосудистую систему, почки, поджелудочную железу и т.д.

Хотя стресс является комплексом неспецифических реакций, установлено, что психогенный стресс по своим эффектам отличается от стресса физического. Психический стресс проявляется тахикардией, гиперлипидемией вследствие повы-

шения адреналина, в то время как физический стресс ведет к повышению сердечного выброса и артериального давления как следствие преобладающего действия норадреналина.

Факторы, определяющие мальадаптацию, подразделяются на необходимые и способствующие. *Необходимые факторы* – это частые стрессовые ситуации, длительная перегрузка органов. К *способствующим факторам* относят наследственную предрасположенность к определенным стрессорным факторам, сниженная сопротивляемость органов при стрессе, вредные привычки – избыточное потребление лекарств, курение, алкоголизм и т.д., тип личности, разнообразие стрессоров, действующих одновременно на организм.

Патогенез заболеваний, вызванных стрессом.

Исследования показали, что около 70-80% проблем со здоровьем усугубляются либо вызываются стрессом. Заболевания, вызванные стрессом, находятся в прямой зависимости от активности нервной, эндокринной и иммунной систем. Вегетативный дисбаланс (с преобладанием симпатоадреналовой или парасимпатической системы) может вести к реологическим нарушениям микроциркуляции с изменениями минутного объема крови и проницаемости сосудов, что, в конце концов, может вести к местным нарушениям обмена, отекам, кровотечениям, необратимым повреждениям, некрозу тканей и может служить патогенетическим фактором таких заболеваний как бронхиальная астма, язва желудка, колит, синдром раздраженной кишки, стенокардия, аллергия, ревматоидный артрит, рак и т.д. К заболеваниям, вызываемым стрессом, можно отнести иммунодефициты, сердечно-сосудистые заболевания, болезни органов пищеварения, кожи, органов дыхания. Стрессогенная артериальная гипертензия может возникать благодаря специфической индивидуальной реактивности организма. Возможно, что наследственность либо определенный жизненный опыт определяют характер ответа нервной системы на различные типы стрессоров в виде повышения артериального давления. Ишемическая кардиомиопатия и инфаркт миокарда также имеют в патогенезе стрессогенный компонент. У некоторых людей, подвергнутых сильному стрессу, замечено появление язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Механизмы, которые могут объяснить связь стресса с пептическими язвами, состоят в снижении сопротивляемости слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки (вазоконстрикция, обусловленная катехоламинами и недостаточностью секреции муцина, который в норме защищает слизистую от факторов агрессии), с одновременным усилением действия на слизистую агрессивных факторов (гиперацидность, вызванная кортизолом). Нейроэндокринные нарушения, происходящие при стрессе, могут влиять и на иммунную систему. Доказано, что психический стресс повышает частоту неспецифических дыхательных инфекций, туберкулеза, мононуклеоза, стрептококковых инфекций. Влияние нервной системы на иммунитет стало более ясным после того, как было открыто, что лимфоциты, кроме рецепторов для антигена и для интерлейкинов, обладают и рецепторами для глюкокортикоидов, катехоламинов, дофамина, гистамина и эндорфинов, количество которых повышается при стрессе. Интерлейкин 1, секретируемый лимфоцитами, в свою очередь, может действовать на нервную систему, вызывая нарушения сна, дыхания, аппетита и т.д.

Большинство исследований показало положительное соотношение между предрасположенностью к раку и определенными психологическими чертами. Считается,

что экстраверты, способные открыто выражать негативные эмоции, такие как страх, ужас, гнев, имеют больше шансов избежать рака, чем интраверты со стоическим характером и стремлением к внутреннему переживанию.

7. КЛЕТОЧНЫЕ ДИСМЕТАБОЛИЗМЫ (ДИСТРОФИИ)

Клеточный дисметаболизм (дистрофия) – типический патологический процесс, вызванный нарушениями метаболизма на общем или клеточном уровне, который проявляется функциональными нарушениями и структурными изменениями клетки. По степени повреждения клетки дистрофии могут быть с преимущественными нарушениями функций или с преимущественными изменениями структуры, обратимыми и необратимыми. В соответствии с нарушенным метаболизмом дистрофии могут иметь преобладающий моновалентный характер (с нарушениями обмена одного типа веществ – белков, липидов, углеводов, минералов, воды) или поливалентный характер – с нарушением обмена нескольких веществ.

Дистрофии (за исключением врожденных дистрофий) не представляют собой отдельных нозологических единиц, а лишь синдромы в составе болезней.

В отношении объема патологических изменений дистрофии бывают *общими,* охватывающими большинство тканей организма и *местными*, с преимущественным поражением одного органа (дистрофия печени, почек, миокарда).

В отношении первично нарушенного обмена веществ выделяют белковые, липидные, углеводные, минеральные дистрофии.

Этиология

В зависимости от происхождения дистрофии делятся на следуюшиен виды:

а) врожденные дистрофии;

б) приобретенные дистрофии.

Общими причинами *врожденных дистрофий* являются наследственные факторы, которые обусловливают врожденные клеточные энзимопатии – отсутствие, дефект или дефицит клеточных ферментов. В результате подобных аномалий в клетке накапливается субстрат реакции, катализируемой соответствующим ферментом. Например, врожденное отсутствие глюкозо-6-фосфатазы, для которого субстратом действия является гликоген, приводит к невозможности гликогенолиза и избыточному накоплению в клетках гликогена. В других случаях энзимопатий происходит синтез и накопление в клетке аномальных веществ.

Общими причинами *приобретенных дистрофий* являются факторы, провоцирующие клеточные повреждения, нарушения клеточного метаболизма либо метаболизма на уровне организма. К факторам, вызывающим клеточные повреждения относятся механические, физические, химические, биологические, клеточную гипоксию, дефицит энергии, нарушение трансмембранного транспорта питательных веществ, нарушение экзоцитоза внутриклеточных веществ, подлежащих выведению из клетки. К общим нарушениям метаболизма, которые вызывают клеточные дистрофии, относятся нарушения углеводного, липидного, белкового гомеостаза. При этих метаболических дисгомеостазах инфильтрация клеточных структур и интерстициального пространства белками, липидами, углеводами.

Патогенез.

Основной патогенетический механизм дистрофий – это первичные или вторичные нарушения ферментных систем клетки с последующими нарушениямми белкового, липидного и углеводного метаболизма и соответствующими изменениями клеточных функций и субклеточных структур.

В патогенезе клеточных дистрофий имеют значение несколько механизмов.

При врожденных энзимопатиях дефекты генетического аппарата (которые проявляются отсутствием, недостатком или дефектом гена, ответственного за синтез ферментов) приводят к клеточным дистрофиям путем нарушения процессов синтеза, запасания, мобилизации и использования питательных веществ (белков, жиров, углеводов).

Прообретенные клеточные повреждения вызывают дистрофии путем различных патогенетических механизмов.

Дефицит энергии – это самый частый механизм возникновения дистрофических процессов, а наиболее частыми причинвми дефицита энергии являются гипоксия любого генеза, ишемия, дефицит питательных веществ, прямое нарушение окислительных процессов (например, интоксикации, авитаминозы и др.). Дефицит энергии снижает анаболические процессы в клетке – синтез гликогена из глюкозы, синтез фосфолипидов и липопртотеинов из триацилглицеридов, синтез белков из аминокислот и др. Впоследствии происходит накопление несипользованных веществ (например, моносахаридов, триацилглицеридов, кетоновых тел, аминокислот), которые наполняют клетку, приводя к соответствующей дистрофии. Аналогичным образом дефицит энергии нарушает межклеточный транспорт, создавая дефицит или избыток запасаемых веществ.

Свободные радикалы и перекисное окисление липидов – это вторая универсальная причина клеточных повреждений и дистрофий. Образование свободных радикалов кислорода и галогенов – это физиологический механизм, направленный на устранение из внутренней среды ксенобионтов (включая живые организмы). С другой стороны, образованные в избытке либо не удаленные вовремя из-за недостаточности антиокислительных систем, свободные радикалы становятся патогенными, вызывая повреждение клеточных структур посредством продуктов перекисного окисления липидов мембраны. В результате возрастает проницаемость биологических мембран, в гиалоплазму выходят лизосомальные ферменты, происходит набухание митохондрий и нарушение процессов окислительного фосфорилирования, деструктуризация ядра и нарушение генетических процессов, синтез и высвобождение простагландинов. В норме этим процессам противостоят естественные антиоксидативные системы – альфа-токоферол, каротиноиды, рибофлавин, супероксиддисмутаза, каталаза, глютатионпероксидаза. В случае абсолютной или относительной недостаточности этих ферментов, образование свободных радикалов ведет к дистрофии или даже к смерти клетки. Дистрофия посредством интенсификации процессов перекисного окисления наступает при гипоксии, ишемии, интоксикацмях, гиперсекреции катехоламинов и др.

Внутриклеточное накопление кальция – это третий патогенетический механизм дистрофий. Биологическая роль внутриклеточного кальция заключается в инициации процессов активации клетки (нейрон, миоцит, тромбоцит), сокращения миофибрилл, активация многих ферментных систем. В клетке в состоянии покоя кальций концентри-

рован в цистернах эндоплазматического ретикулума за счет его активного захвата из гиалоплазмы. «Закачивание» кальция в эндоплазматический ретикулум осуществляется Ca^{++}/Mg^{++} зависимой АТФазой активным транспортом, против градиента концентрации с потреблением энергии. При активации клетки кальций высвобождается из цистерн в гиалоплазму, играя роль внутриклеточного посредника (мессенджера), который осуществляет сопряжение физиологических процессов. В миоцитах кальций сопрягает возбуждение и сокращение, в нейронах – возбуждение и высвобождение медиатора, в тромбоцитах – активацию и секрецию депонированных веществ. После выполнения специфического клеточного эффекта (возбуждение, сокращение), кальций из гиалоплазмы вновь «закачивается» в эндоплазматический ретикулум тем же энзимом - Ca^{++}/Mg^{++} зависимой АТФ-азой. Таким образом, состояние покоя клетки соответствует депонированиию кальция в эндоплазматическом ретикулуме и его низкой концентрации в гиалоплазме, а активация клетки – выходу кальция из эндоплазматического ретикулума и его высокой концентрации в гиалоплазме. Внутриклеточный гомеостаз кальция обеспечивается взаимодействием двух парных процессов: а) проникновением в клетку из интерстиция и выведением из клетки в интерстиций через цитоплазматическую мембрану и б) высвобождением из эндоплазматического ретикулума в гиалоплазму и обратным захватом из гиалоплазмы в эндоплазматический ретикулум.

При нарушении транслокации кальция и задержке его в гиалоплазме возможны дистрофические процессы, вызываемые непосредственно самими ионами кальция. Причинами накопления кальция в гиалоплазме могут быть повреждения клеточной мембраны (увеличение проницаемости и рост свободного потока кальция в клетку из эндоплазматического ретикулума или интерстициального пространства., ингибирование АТФ-азы или дефицит энергии, что снижает процессы выведения кальция в интерстиций или эндоплазматический ретикулум. Механизм повреждающего действия кальция заключается в активации фосфолипазы А2, протеаз, АТФаз и эндонуклеаз, которые расщепляют соответственно мембранные фосфолипиды, клеточные белки, АТФ и ядерные нуклеопротеиды. Таким образом, кальций – это триггер аутокаталитических механизмов и дистрофических процессов при гипоксии и ишемии. К тому же, проникновение кальция в митохондрии арушает процессы окислительного фосфорилирования с последующим дефицитом энергии. Кальций вызывает также активацию лизосомальных ферментов с инициацией процессов внутриклеточного переваривания и аутолиза клетки.

Внутриклеточное накопление избытка жирных кислот – важный механизм липидной клеточной дистрофии. Этот механизм заключается в проникновении липидов из крови (в случае гиперлипидемии), в избыточном синтезе внутриклеточных липидов параллельно с недостаточной их утилизацией в катаболических и анаболических процессах (липолизе, синтезе фосфолипидов, липопротеинов). Внутриклеточные жирные кислоты подвергаются процессам перекисного окисления с образованием пероксидов, которые повреждают цитоплазматические мембраны, мембраны митохондрий, лизосом, эндоплазматического ретикулума и др., активируют фосфолипазу А2, фиксируют катионы с образованием мыл и провоцируют внутриклеточный ацидоз.

Лизосомальный механизм дистрофий заключается в неспецифической активации лизосом, росте проницаемости их мембран, выходе в цитоплазму гидролитических ферментов и инициировании аутолиза.

Внутриклеточный ацидоз, обусловленный активацией анаэробного гликолиза и накоплением лактата, кетоновых тел и жирных кислот, ингибирует окислительные процессы, генерирование и транспорт АТФ, дестабилизирует мембрану клеточных органелл, усугубляет дефицит энергии в клетке.

Катехоламины в избыточном количестве также повреждают клетку и запускают дистрофические процессы путем различных механизмов: стимулированием функции клетки, что создает относительный дефицит энергии, активацией гликолиза с накоплением молочной кислоты и ацидозом, активацией липолиза с образованием избытка жирных кислот, дестабилизацией мембран лизосом с гидролитическим аутолизом клетки, интенсификацией процессов перекисного окисления липидов.

К общим дисметаболизмам, вызывающим дистрофии относятся гипергликемия, галактоземия, гиперлипидемия, гиперхолестеролемия, которые приводят к инфильтрации межклеточного пространства и клеток соотвествующими веществами, перенапряжению и истощению метаболических систем с последующей дистрофией клетки.

Проявления клеточных дистрофий

Клеточные дистрофии проявляются изменениями структуры и фунции клетки.

Ультраструктурные морфологические изменения в большинстве клеток носят неспецифический, стереотипный характер. Они выражаются набуханием митохондрий, повреждением их крист, уменьшением и дислокацией мембран эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи с разрушением рибосом, цитоплазматическим отеком, повреждении мембран клеточных органелл и цитоплазматической мембраны с увеличением проницаемости. Конечными последствиями этих процессов являются разрушение лизосом и выход в гиалоплазму ферментов, разрушение ядра, некроз клетки. К специфическим изменениям клеточных дистрофий относятся нарушения метаболизма, характерные для поврежденных ферментативных систем с накоплением неметаболизированных веществ (отложение гликогена, липидов, аномальных белков, катаболитов).

Маркерный (патогномоничный) признак врожденных клеточных дистрофий - это выявление соответствующего локуса в геноме, ответственного за нарушение синтеза соответствующего фермента.

Изменения внутриклеточных структур при дистрофии приводят к функциональным нарушениям. Таким образом, дистрофический процесс состоит из метаболических, функциональных и структурных нарушений клетки.

В соответствии с первично нарушенным метаболизмом, дистрофии делятся на белковые, липидные, углеводные и минеральные. Следует отметить, что это деление носит относительный характер и условно, поскольку метаболизм всех питательных веществ находится в тесной взаимосвязи, а нарушение обмена одного вещества неизбежно вызовет нарушения метаболизма других веществ.

В соответствии с преимущественной локализацией дистрофического процесса (с преимущественным поражением различных клеточных структур), дистрофии делятся на паренхиматозные - преимущественное поражение специализированных клеток органов), мезенхимальные - с преимущественным поражением неспецифических мезенхимальных элементов органов и смешанные - одновременное повреждение и паренхиматозных и мезенхимальных структур.

Паренхиматозные дистрофии представляют собой метаболические нарушения в высокодифференцированных и специализированных клетках паренхимы органа.

Мезенхимальные дистрофии поражают клетки мезенхимального происхождения и межклеточные структуры. В настоящее время это разделение считается не совсем оправданным, поскольку даже структуры, которые считаются мезенхимой (соединительная ткань) содержат не только "мезенхимальные элементы" (коллагеновые и эластические волокна, основное вещество), но также и "паренхиму" (высокодифференцированные и специализированные клетки - фибробласты, мастоциты, плазмоциты). Более того, дистрофические изменения во внеклеточных структурах в большинстве случаев являются результатом патологической активности "паренхимы" соединительной ткани – фибробластов, мастоцитов, плазмоцитов. Лишь в случае нарушений трансэндотелиального транспорта, возникающих вследствие повышенной проницаемости сосудистой стенки или при общих дисметаболизмах, имеет место выход веществ из сосудистого русла, накопление их в интерстициальном пространстве и дистрофические изменения в "мезенхиме" интерстиция независимо от активности паренхиматозных клеток.

Формы паренхиматозных клеточных дистрофий

Паренхиматозные диспротеинозы – это формы дистрофии с преимущественным нарушением физико-химических свойств цитоплазматических белков, при которых в цитоплазме происходит образование белковых включений. В дальнейшем белковые дисметаболизмы приводят к нарушению водно-солевого метаболизма и гипергидратации клетки – внутриклеточному отеку. К морфопатогенетическим механизмам диспротеинозов относятся: инфилтрация клекти внеклеточными белками, синтез и накопление в цитоплазме аномального белка, внутриклеточная трансформация изначально нормальных белков, декомпозиция (фанероз) белков с образованием аномалных катаболитов. Конктретными формами диспротеинозов являются зернистые, гиалиновые, гидропические дистрофии. Считается, что эти дистрофии не являются самостоятелными формами, а лишь разными этапами дегенерации клетки. Финальным итогом диспротеинозов является некроз – смерть клетки.

Причинами дистрофий являются клеточные повреждения, вызванные физическими, химическими, биологическими факторами, нарушениями энергогенеза, гипоксией, нарушениями гемоциркуляции и лимфоциркуляции, воспалительным процессом, интоксикациями. Чаще всего повреждаются почки, миокард и печень.

Типичные морфологические проявления зависят от формы диспротеинозов. Например, при зернистой дистрофии в цитоплазме возникают белковые включения. К неспецифическим проявлениям относится помутнение цитоплазмы, набухание митохондрий, разрушение крист митохондрий. При гиалиновой дистрофии в цитоплазме образуются гиалиновые включения – белковое вещество стекловидного характера. При гидропической дистрофии клеточная цитоплазма содержит вакуоли, наполненные жидкостью.

Паренхиматозные дислипидозы – это липидные дистрофии паренхимы органов (печени, миокарда, почек), которые морфологически проявляются чрезмерным накоплением нормальных липидов в адекватных местах (в жировой ткани), накоплением нормальных липидов в неадекватных местах (в паренхиматозных органах) либо накоплением структурно измененных липидов. В зависимости от типа липидов различают дистрофии с накоплением триацилглицеридов (нейтральных жиров), ганглиозидов, цереброзидов, сфингомиелинов.

Жировая дистрофия встречается чаще в печени, миокарде и почках. Преимущественный патогенетический механизм их развития – это инфильтрация клеток липидами крови. Это наблюдается в случае нарушения общего метаболизма липидов (алиментарная, транспортная, ретенционная гиперлипидемия), нарушения использования липидов в процессах синтеза липопротеинов и фосфолипидов, нарушения катаболизма липидов – внутриклеточного липолиза, окисления жирных кислот, а также в случае синтеза аномальных неутилизируемых липидов, трансформации и декомпозиции липидов.

Жировая дистрофия печени представляет собой длительное избыточное накопление жиров в гепатоцитах. Она проявляется несколькими морфологическими вариантами: чистая жировая дистрофия, дистрофия, ассоциированная с мезенхимальной реакцией и фиброз (цирроз).

Причинами жировой дистрофии печени являются следующие процессы: а) избыточное проникновение липидов в гепатоциты из крови при алиментарной, транспортной и ретенционной дистрофии; б) избыточный синтез в гепатоцитах жиров из жирных кислот при транспортных гиперлипидемиях; в) токсическое повреждение гепатоцитов с блокадой катаболизма жиров (липолиза, окисления жирных кислот), нарушением синтеза липопротеинов, фосфолипидов; г) дефицит белков, необходимых для синтеза липолитических ферментов; д) врожденные энзимопатии.

В этиологии жировой дистрофии печени чаще всего фигурирует интоксикация этанолом, сахарный диабет, избыточное потребление жиров и углеводов, интоксикация гепатотоксическими веществами. Каждая из этиологических форм имеет специфические механизмы и черты.

В основе *жировой дистрофии миокарда* лежат три патогенетических механизма: гиперлипидемия с избыточным проникновением жирных кислот из крови в кардиомиоцит, нарушения внутриклеточного метаболизма липидов и дезинтеграция липопротеиновых комплексов в составе клеточных структур. Самые частые причины – это гипоксия миокарда, интоксикации фосфором, хлороформом, дифтерия.

Жировая дистрофия почек поражает преимущественно дистальные и собирательные трубочки и встречается при нефротических синдромах.

К дистрофиям также относятся *тезаурисмозы* – врожденные болезни, дефекты ферментов, катаболизирующих липиды и углеводы. Они проявляются накоплением в клетке большого количества питательных веществ, которые не могут быть метаболизированы из-за отсутствия соответствующего фермента. К тезаурисмозам относятся липидозы и гликогенозы.

Последствия дистрофии. Клеточные дистрофии приводят к другим клеточным патологическим процессам (апоптозу, некрозу), к патологическим процессам в ткани и органе (воспалению, атрофии, склерозу) и к интегральным процессам (сердечной, почечной, печеночной недостаточности, недостаточности эндокринных желез).

8. АПОПТОЗ

Апоптоз – это генетический механизм, посредством которого поддерживается количественное и качественное постоянство клеточной популяции путем сокращения избытка клеток, либо удаления нежизнеспособных клеток. Количественное постоянство поддерживается путем индивидуального и организованного удаления избытка

клеток, популяция которых в данный момент превышает функциональные потребности (например, смерть миофибрилл при бездействии мышц, физиологическая инволюция органа – вилочковой железы, сокращение мышечной массы миометрия после родов). Качественное постоянство клеточной популяции поддерживается путем индуцированной смерти дефектных клеток, клеток, содержащих в геноме несовместимые с жизнью мутации, опухолевых клеток, клеток, инфицированных вирусами и т.д. Таким образом, апоптоз, хотя и инициируется клеточными патологическими процессами, представляет собой физиологический механизм регуляции тканевого гомеостаза.

Апоптоз – это реализация генетической программы клетки, запускающей контролируемую смерть – внутренней танатогенной программы, программы клеточного самоубийства в целях сохранения количественного и качественного клеточного гомеостаза всего организма. Апоптоз, в отличие от физиологической смерти и, особенно, в отличие от некроза, который охватывает целые клеточные популяции, является индивидуальным процессом, который разворачивается в отдельной клетке. Наряду с этим, в отличие от некроза, который провоцируется внеклеточными патогенными факторами (эндогенными и экзогенными), апоптоз инициируется внутренней генетической программой клетки.

Апоптоз может быть инициирован физиологическими факторами, но встречается также при патологических процессах.

Триггерные механизмы (механизмы инициирования апоптоза) – это различные сигналы отрицательного или положительного порядка. Специфическими положительными сигналами, запускающими процесс самоубийства клетки, могут быть клеточные повреждения, нанесенные разными патогенными факторами (механическими, физическими, химическими, биологическими и др.). Эти повреждения не приводят к немедленной смерти клетки, но являются необратимыми, что делает дальнейшее существование клетки невозможным. Положительными являются также и физиологические сигналы – например, глюкокортикоиды, которые элиминруют лимфоциты. К отрицательным апоптотическим сигналам относятся прекращение действия некоторых гормонов, которые в норме физиологически поддерживают существование определенных клеток. К отрицательным сигналам относятся факторы роста клеток, тестостерон, эстрогены, пролактин (при их отсутствии гибнут соответственно клетки простаты, эндометрия, молочной железы).

В патогенезе апоптоза выделяют несколько стадий.

На стадии *инициации* апоптоза происходит распознавание апоптотических (танатогенных) стимулов специфическими рецепторами, расположенными на клеточной мембране и последующая активация генетического механизма, контролирующего апоптоз.

В период *исполнения* генетической программы апоптоза происходит изменение проницаемости митохондриальной мембраны, уменьшение количества АТФ и образование активных форм кислорода, свободных радикалов.

В *финальной* стадии апоптоза происходит деградация клетки под действием многих факторов, главными из которых являются специфические энзимы (каспазы) и митохондриальные механизмы. Каспазы (название *caspase* происходит от названий аминокислот *cysteine* и *aspartate*) – это протеазы, каталитический центр которых представлен цистеином. Они расщепляют пептидные связи, следующие за аспарагиновой кислотой. Предшественники каспаз находятся в клетке в неактивной форме и

активируются танатогенными сигналами. После запуска апоптоза митохондрии продолжают синтезировать АТФ. Это энергетически поддерживает процессы апоптоза, так как энергия необходима для поддержания целостности клеточной мембраны и предупреждения выхода клеточного содержимого во внеклеточное пространство, что является губительным для соседних клеток (при недостатке энергии, начавшийся апоптоз заканчивается банальным некрозом).

Биохимические апоптические процессы проявляются различными морфологическими изменениями в клетке. Соответственно, в процессе апоптоза выделяют несколько морфологических этапов.

Первый этап начинается с изоляции клетки, вступившей в процесс апоптоза, от соседних клеток путем дезорганизации клеточных структур – исчезают микроворсинки клеточной мембраны, десмосомы, комплексы межклеточной адгезии. Клетка теряет воду, а цитоплазма и ядро конденсируются, объем клетки уменьшается.

На следующем этапе происходит фрагментация (вакуолизация) клетки с образованием цитоплазматических включений, представляющих собой фрагменты клетки, заключенные в цитоплазматическую мембрану. Ядро конденсируется (кариопикноз), фрагментируется (кариорексис), а его части, в свою очередь, обволакиваются фрагментами ядерной мембраны.

На последнем этапе клетка полностью распадается на фрагменты, заключенные во фрагменты цитоплазматической мембраны – апоптические тельца. Последние фагоцитируются тканевыми макрофагами, эпителиальными клетками, гладкими миоцитами. Таким образом, вплоть до полного распада, клетки, подвергнутые апоптозу, сохраняют структурную и функциональную целостность клеточной мембраны, что требует затраты энергии. Целостность мембраны удерживает внутри клетки (или в пределах апоптического тельца) внутриклеточные компоненты (электролиты, энзимы, биологически активные вещества), которые губительны для соседних клеток, могут вызвать воспаление (что и происходит при обычном некрозе).

Апоптоз - феномен изначально физиологический, но может включаться также в патогенез различных болезней.

Существуют болезни, при которых, несмотря на наличие танатогенных стимулов (например, летальных мутаций, малигнизации клетки, появления запрещенного антигена *non-self*, инфицирования вирусами) клетка не вступает в процесс апоптоза, что своевременно устранило бы мутантные и опухолевые клетки, носительниц антигена *non-self*, носительниц вирусной инфекции и остановило бы развитие болезни. В этом случае клетка выживает, и в организме разворачиваются патологические процессы – размножение и инвазия мутантных клеток, опухолевых клеток, аутоиммунные реакции и повреждение здоровых клеток, размножение вирусных частиц – все это зачастую имеет фатальные последствия для организма.

Другую категорию представляют болезни, проявляющиеся усилением процессов апоптоза либо несанкционированным апоптозом, что приводит к сокращению клеточной популяции соответствующих тканей (например, остеопороз, СПИД, нейродегенеративные заболевания).

9. НЕКРОЗ

Клеточная смерть представляет собой необратимое прекращение деятельности клетки в живом организме.

По биологической значимости клеточная смерть подразделяется на следующие виды:

а) физиологическая смерть;

б) патологическую смерть – некроз.

Клеточная смерть может охватывать одну клетку, клеточную популяцию и часть ткани либо целый орган в сочетании с дезинтеграцией межклеточных структур, производных от клетки. (Следует отметить, что термин "смерть" относится только к клеткам и не охватывает неклеточные структуры).

Физиологическая клеточная смерть представляет собой процесс удаления из организма старых клеток, которые полностью исчерпали функциональный потенциал в рамках генетической программы и которые должны заменяться молодыми клетками. Этот процесс называтся физиологической регенерацией. Большинство клеток имеет ограниченный срок жизни и активности, они умирают и удаляются из организма без патологических последствий, выделяясь в окружающую среду (десквамированные клетки эпителия кожи, гастроинтестинального и урогенитального тракта, бронхиального дерева) или фагоцитируются клетками макрофагальной системы (например, старые эритроциты).

Некроз – это необратимое прекращение деятельности клетки, смерть клетки в еще живом организме. Некроз можно охарактеризовать как насильственную смерть, возникшую в результате действия внеклеточных этиологических факторов – как эндогенных (из самого организма) так и экзогенных (факторов среды). Таким образом, некроз – это локальная смерть, в то время как смерть в широком смысле - это прекращение существования целого организма. Этим самым некроз отличается от посмертных изменений, возникающих уже после смерти организма.

Некрозу предшествует некробиоз – процесс умирания клетки, ткани, органа. Некробиоз представляет собой состояние перехода структуры от жизни к смерти ("клеточная агония"). Некробиоз включает совокупность патобиохимических, патогистологических и физиопатологических процессов, которые отражают изменения метаболизма, ультраструктуры и функции клетки, ткани, органов в процессе умирания, начиная от момента действия танатогенного фактора и до некроза. До определенной степени некробиотические изменения носят обратимый характер, что позволяет их коррекцию и возврат к жизни поврежденных структур – "клеточная реанимация".

Этиология некроза. Некроз возникает вследствие воздействия различных этиологических экзогенных факторов с прямым патогенным действием на клетку (механические, физические, химические, биологические факторы). Эти факторы приводят к необратимым клеточным повреждениям. Некроз может быть также результатом других первичных патологических процессов – клеточных, тканевых органных и интегральных (дистрофия, воспаление, местные и общие изменения гемоциркуляции, гипоксия, дисгомеостазы, дисметаболизмы, нервные, эндокринные нарушения и т.д.).

В зависимости от фазы клеточного цикла, в который он происходит, некроз может

быть митотическим (возникает в фазе митоза клетки) или интерфазным (возникает в интермитотический период). Митотический некроз связан с патологией митотического аппарата, при которой запускается патологический митоз, приводящий к возникновению нежизнеспособной клетки. Интерфазный некроз это смерть нормальных клеток под действием повреждающих факторов.

Этиологические факторы приводят к некрозу при повреждении жизненных функций клетки: рецепторных систем и систем вторичных посредников, структур, поддерживающих ионный гомеостаз, систем энергообеспечения, метаболизма, репаративных, репродуктивных, аутофагальных процессов и др.

Клеточный некроз неизбежно приводит к двум категориям реакций со стороны организма. К первой категории относится воспаление. Воспалительная реакция, возникающая в ответ на клеточное повреждение, направлена на демаркацию и изоляцию мертвых клеток, локализацию некроза, удаление остатков мертвых клеток, регенерацию и восстановление дефицита структур. Ко второй категории относятся реакции, возникающие вследствие дефицита структуры и функции органа, подвергнутого некрозу. Они направлены на поддержание биохимического, структурного и функционального гомеостаза органа – это компенсаторные, защитные, репаративные реакции. Следует отметить, что некроз включает не только смерть клетки, но и дезинтеграцию неклеточных структур – волокон соединительной ткани, основного вещества.

Таким образом, некробиоз органа включает и танатогенные и саногенетические механизмы, от количественного соотношения которых будет зависеть вектор процесса в органе – при преобладании саногенетических реакций он ведет к выздоровлению, а при преобладании танатогенных тенденций - к смерти органа.

Периоды некроза. Некроз проходит следующие периоды (Policard, Bessis, 1970):

1) период болезни клетки – характеризуется возникновением клеточных повреждений и изменений, ещё совместимых с жизнью (обратимые, восстановимые);

2) период клеточной агонии с необратимым повреждением некоторых субклеточных структур, в то время как другие структуры продолжают функционировать;

3) смерть клетки – необратимое прекращение функционирования клетки;

4) период посмертных изменений (аутолиз и аутофагия мертвых клеток).

Е. Ф. Лушников (1982) разделяет процесс некробиоза следующим образом:

1) пренекроз - представляет собой фон, на котором действует повреждающий фактор (структура, функции, биохимические свойства органа); фон может быть здоровым, либо измененным. При наличии предшествующей патологии адаптивные, компенсаторные, защитные и репаративные свойства органа снижаются, вследствие чего процесс умирания ускоряется;

2) период умирания – необратимые изменения некоторых клеточных структур;

3) период смерти – прекращение жизненной активности всей клетки;

4) период *post-mortem* – дезинтеграция мертвых клеток, отграничение их от живых тканей, аутолиз и аутофагия клеточных остатков.

Патогенез некроза

Некробиогенные этиологические факторы оказывают многостороннее действие на клетку, вызывая клеточные повреждения. Структурами клетки, на которые могут непосредственно действовать этиологические факторы - это цитоплазматическая мембрана, клеточное ядро, митохондрии, синтетический аппарат, лизосомы.

При действии патогенного фактора на клеточную мембрану нарушается специфическая реактивность клетки и восприятие внеклеточных стимулов, транспортная функция и селективная (избирательная) проницаемость. Это приводит к нарушению внутриклеточного ионного гомеостаза, электрогенеза и поддержания потенциала покоя, внутриклеточного осмотического давления, избыточной гидратации клеточной цитоплазмы, невозможности удержания внутри клетки специфических внутриклеточных энзимов с их выходом в интерстиций.

При повреждении митохондрий нарушаются процессы окисления, энергогенез и запасание энергии путем окислительного фосфорилирования, что впоследствии нарушает все энергозависимые процессы в клетке: анаболические, репаративные, защитные реакции и т.д.

Повреждение эндоплазматического ретикулума приводит к нарушению внутриклеточного гомеостаза кальция и активирует аутокаталитические процессы путем активации рибонуклеаз, протеаз, эндопептидаз, фосфолипаз.

Повреждение рибосом нарушает синтез белков и, таким образом, ограничивает возможности регенерации поврежденных структур клетки.

Повреждение лизосом приводит к выходу в цитоплазму и активации лизосомальных ферментов и усилению аутолитических процессов.

Повреждения клеточного ядра нарушает процессы репликации.

В процессе некробиоза условно выделяют следующую последовательность патологических явлений: биохимические изменения – ультраструктурные изменения клеточных органелл – изменения структуры клетки – функциональные нарушения.

Решающее патогенетическое значение в некробиозе имеют следующие патологические явления: образование свободных радикалов, изменение содержания внутриклеточного кальция, клеточная гипоксия, увеличение количества внутриклеточного АМФ, истощение запасов и недостаток АТФ и дефекты мембраны.

Первоначально генераторами свободных радикалов являются непосредственно патогенные факторы: гипоксия, ионизирующее излучение, воспаление и др. В силу своего расположения и состава клеточная мембрана первой подвергается оксидативной атаке, что вызывает каскад повреждений: перекисное окисление мембранных липидов с образованием липидных пероксидов из полиненасыщенных жирных кислот, что усугубляет первичные повреждения цитоплазматической мембраны. Липидные пероксиды связываются с SH группами из состава белков (в результате белки фрагментируется), связываются с тиамином из состава ДНК (в результате разрывается цепь). Повреждения, вызванные оксидативным стрессом, усугубляются в условиях истощения защитных антиоксидативных систем, которые блокируют образованиие или элиминируют свободные радикалы (*scavenger*-эффект): витамин Е, цистеин, глутамат, сывороточные белки, церулоплазмин, трансферин, селен, цинк, супероксиддисмутаза, каталаза, глютатионпероксидаза. Следует отметить, что в умирающей клетке процесс образования свободных радикалов ускорен, становясь одним из танатогенных факторов.

Концентрация кальция внутри клетки около 10^{-7} M, в то время как концентрация его вне клетки и в цитоплазматическом ретикулуме - около 10^{-3} M. Следовательно, существует градиент концентрации кальция в цитозоле и в межклеточной жидкости, который поддерживается мембранным ферментом Ca^{2+}-АТФаза путем откачивания

кальция из клетки и захвата кальция в эндоплазматический ретикулум. В условиях некробиоза падает энергогенез, уменьшается количество АТФ, необходимого для функционирования ионных насосов, включая и кальциевого. Как следствие, кальций скапливается в гиалоплазме в больших концентрациях. Это приводит к различным патологическим эффектам – активации фосфолипаз, которые расщепляют фосфолипиды и дезинтегрируют клеточные мембраны и мембраны органелл, АТФ-аз, которые расщепляют АТФ, протеиназ расщепляющих клеточные белки, эндонуклеаз с распадом нуклеиновых кислот.

Клеточная гипоксия, возникающая под действием первичного патогенного фактора или как результат повреждения клетки, снижает аэробный метаболизм (процессы окисления) и, одновременно, усиливаются анаэробные процессы (анаэробный гликолиз). Это оказывает тройной эффект: уменьшается количество АТФ из-за низкой эффективности гликолиза, увеличивается количество АМФ, неорганического фосфора и лактата. Создается дефицит энергии, накапливаются биологически активные метаболиты (АДФ и АМФ), устанавливается клеточный ацидоз.

Увеличение количества внутриклеточного АМФ активирует фосфофруктокиназу и, опосредованно, гликогенфосфорилазу, что приводит к усилению процессов гликогенолиза и гликолиза, накоплению лактата и неорганического фосфора. В итоге нарастает внутриклеточный ацидоз.

Истощение запасов и недостаток АТФ ограничивает все эндотермические (анаболические) обменные реакции в клетке (синтез белков, энзимов, фосфолипидов) и парализует все энергозависимые клеточные функции, включая и защитные реакции, необходимые для противопоставления некробиозу.

Дефекты цитоплазматической мембраны приводят к потере селективной проницаемости и активного транспорта веществ, потере внутриклеточных электролитов (K^+) и накопление в клетке Na^+ и Ca^{++}, потере внутриклеточных белков и энзимов. Как следствие устанавливается внутриклеточная гиперосмолярность, гипергидрататция клеток (набухание, клеточный отек).

Конечный итог всех описанных процессов – клеточное набухание, расширение эндоплазматического ретикулума, распад рибосом, диссоциация полисом, дезорганизация микроворсинок. Все эти изменения составляют ещё обратимую стадию некробиоза.

Дальнейшее продолжение некробиотических процессов приводит к необратимым изменениям. Это зависит как от интенсивности действия повреждающего фактора и длительности некробиоза, так и от предшествующего состояния клетки. Так, например, печень переносит 1-2 часа гипоксии, а мозг – только 3-5 минут.

Критической точкой перехода от обратимой фазы некробиоза к необратимой является повреждение митохондрий и их неспособность генерировать АТФ и поддерживать клеточные процессы. Как следствие, активность фосфолипазы A_2, которая расщепляет арахидоновую кислоту из состава фосфолипидов клеточной мембраны, начинает преобладать над действием синтазы фосфолипидов, что нарушает *равновесие между процессами синтеза и распада* (*turnover)* фосфолипидов - клеточная мембрана разрушается. Одновременно с этим происходит активация простагландин-синтетаз (PG-синтазы) и синтез лейкозаноидов. Последние в избытке продуцируют свободные радикалы кислорода, которые также повреждают клеточную

мембрану. В процесс также включаются Ca^{++}-зависимые реакции, в результате которых происходит распад белков цитоскелета, деформация клетки (набухание).

Проявления некроза.

Проявления некроза включает биохимические, ультраструктурные, морфопатологические и функциональные изменения в различных субструктурах клетки.

Суммарно их можно представить следующим образом.

В цитоплазме происходит набухание, отек, плазморексис (фрагментация), плазмолиз (диструкция), повреждение субклеточных структур с соответствующими последствиями. В ядре происходит конденсация (кариопикноз), гиперхромия, фрагментация (кариорексис), деградация (кариолиз).

На уровне ткани или органа некробиоз проявляется колликвационным или коагуляционным некрозом.

Последствия некроза.

На уровне клетки некроз проявляется следующими явлениями *post-mortem*: лизис клетки, аутофагия и фагоцитоз с утилизацией усваиваемых веществ и экскрецией неусваиваемых продуктов.

На уровне органа некроз приводит к воспалению, делимитации (демаркации) некротизированной зоны лейкоцитами, макрофагами, фибробластами, инкапсуляции, секвестрации некротизированной части. Исходом некроза может также быть полная регенерация (реституция) либо неполная регенерация (склерозирование).

Последствия некроза для организма – это интегральные патологические процессы, развивающиеся под действием продуктов дезинтеграции (реакция острой фазы, лихорадка, токсемия, гиперкалиемия). Тяжесть последствий зависит от жизненной важности некротизированного органа, объема некроза, способности организма компенсировать функции некротизированного органа, способности к репарации некротизированных структур. Как следствие дефицита функции некротизированного органа возможна сердечная, почечная, печеночная, дыхательная недостаточность.

10. КЛЕТОЧНАЯ ДЕДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ

Онтогенез (индивидуальное развитие организма) включает следующие этапы: зигота – эмбрион –плод– ребёнок – подросток – взрослый – старик. Эти этапы разворачиваются на основе некоторых клеточных процессов: клеточной пролиферации, клеточной дифференциации и органогенеза.

Клеточная пролиферация представляет собой размножение клеток, рост клеточной популяции путём последовательных митотических делений в дихотомической прогрессии - из одной клетке появляются две, из них впоследствии 4, 8,16 и т.д. При митотическом делении материнская клетка передаёт дочерним клеткам весь клеточный геном со всеми генетическими признаки, которыми обладает весь организм. Пролиферация лежит в основе клеточной дифференциации и органогенеза. Клеточная пролиферация начинается с зиготы и продолжается в некоторых органах до смерти.

Клеточная дифференциация представляет собой процесс, в котором клетки с генетически одинаковым потенциалом теряют часть наследственных свойств, сохраняя только некоторые из них и, таким образом, специализируется в направлении формирования групп клеток с одинаковой структурой и функцией. Таким образом, дифференциация состоит в прогрессивном ограничении проявления тотипотентной генетической программы зиготы с образованием постзиготных клеток с ограниченным генетическим потенциалом. В конкретном выражении этот процесс происходит путём подавления одних генов с одновременным селективным активированием генов, кодирующие специфические белки – носители специфических функций клетки. Из всего генома, который находится в зрелых дифференцированных клетках, активными остаются только гены, которые определяют структурную и функциональную специфичность клетки только этого типа. Таким образом, онтогенез проходит несколько этапов развития, характеризующихся различной степенью клеточной потенции:

1) тотипотентная зигота, из которой развиваются все клетки организма;
2) мультипотентные клетки эмбриональных листков (энто-, экто- и мезодерма), которые дают начало многим тканям;
3) плюрипотентные стволовые клетки, являющиеся источниками клеточных серий;
4) унипотентные клетки тканей и органов.

Изложенная информация соответствует концепции о первоначальной тотипотенции зиготы и прогрессивной дифференциации с ограничением потенциаля клетки. Это происходит посредством внеклеточных инструктивных воздействий. Эмбриональная детерминация является механизмом, через который отдельным группам клеток задаётся определённый и безвозвратный путь развития от тоти- к мульти- и, затем, через полюрипотенцию до унипотенции – так вщзникает один тип ткани. Таким образом, клетки становятся биохимически, структурно и функционально специализированными.

Дифференциация - это процесс клонирования клеток в различные группы, структурно и функционально специализированные. Клон – это популяция клеток, происходящих от одной материнской клетки, которая сохраняет те же биохимические,

структурные и функциональные свойства. Клонирование представляет собой процесс, при котором из одной клетки выделенной из массы разных клеток, путём последовательных размножений развивается популяции подобных клеток (клоны). Клетка клонового происхождения становится источником серий – стволовые клетки (*cells stem*-англ., *cellules souches* - франц.)

Дифференциация и органогенез являются одновременными, неразделимыми процессами, которые развёртываются непрестанно и сопровождаются митозами. Условно можно выделить *дифференцировочную пролиферацию*, посредством которой обеспечивается многочисленная клеточная популяция, дающая начало клонам, *специализирующую* и *органогенетическую пролиферацию*, посредством которых клетки прогрессивно становятся более специализированными, формипуя органы. В большинстве случаев клетки, которые достигают конечного этапа специализации (дифференцировки) теряют способность к пролиферации (мультипликации) (например, эритроцит), с тем, чтобы на орпределенный период времени выполнять свои чисто специфические функции.

В период эмбрионального развития имеет место *первичная* дифференциация на тотипотентной стадии, *промежуточная* дифференциация на мультипотентной стадии и *окончательная* дифференциация на плюрипотентной стадии. После завершения органогенеза, уже в постнатальном периоде, лишь в некоторых тканях сохраняются омнипотенциальные клетки (напр., герминативный эпителий половых желез – производитель гамет) и плюрипотенциальные клетки (напр., стволовые гематопоэтические клетки костного мозга).

Разные типы дифференцированных клеток различаются по способности и скорости пролиферации, гистотипической функции и по продуктам клеточного биосинтеза. Таким образом, различаются между собой клетки нервной, эпителиальной, мышечной и соединительной тканей. Скорость клеточной пролиферации максимальна в соединительной и эпителиальной тканях, ограничена в мышечной ткани и совсем отсутствует у некоторых популяций нервных клеток.

Общее правило заключается в том, что скорость пролиферации во всех тканях ограничена, по сравнению с периодом до завершенного органогенеза, и эта скорость, измеряемая частотой митозов в популяции, является постоянной, будучи регулируемой адаптационными, компенсаторными, защитными и репаративными потребностями тканей. Некоторые ткани проявляют постоянную регенеративную (физиологическую) пролиферацию (напр., базальный слой эпидермиса, эпителий пищеварительного тракта, урогенетальный эпителий, эпителий бронхиального дерева, гемопоэтический костный мозг). Клетки других органов (напр., печени) делятся менее интенсивно, в то время как третья категория клеток не делится вовсе (напр., нейроны).

Основой дифференциации является появление в клетке активных структур или веществ, способных осуществлять специфические функции – ферменты, белки, сократительные секреторные структуры и др. Это зависит от индукторов, которые вызывают активацию либо дерепрессию соответствующих генов.

Нарушение процессов клеточной дифференциации в эмбриональном периоде, в периоде органогенеза и морфогенеза, вызывает различные врождённые аномалии, уродства. Этиологические факторы этих аномалий (тератогены) имеют эндогенное и экзогенное происхождение. К эндогенным факторам относятся повреждения генома

гамет (мутации), нарушения хромосомного аппарата. Экзогенные факторы представлены физическими, химическими, биологическими воздействиями.

Один из процессов нарушения клеточной дифференциации в постнатальном периоде - это опухолевое перерождение клетки, *онкогенез*. Онкогенез представляет собой процесс *дедифференциации* дифференцированных клеток (потеря дифференциации, сформированной в процессе органогенеза). Одновременно с потерей дифференциации, клетка теряет биохимические, структурные и функциональные способности, характерные для этого типа клеток. Образно говоря, дедифферетцированная клетка возвращается на более раннюю стадию развития. Другое свойство дедифференцированных клеток – это восстановление способности к ускоренной пролиферации с неконтролируемым, неограничным характером, не соответствующим актуальным потребностям ткани и организма. Клеточное размножение ускользает из-под контроля регуляторных механизмов клеточного митотического цикла и тканевого роста. Дедифференциация сопровождается переходом клеток из фазы митотического покоя в активный митоз, уменьшением длительности жизненного цикла клетки, увеличением количества дедифференцированных пролиферирующих клеток. Митотический цикл протекает без дифференциации, опухолевые клетки впоследствии саморепродуцируются бесконечно и бесконтрольно.

Этиология онкогенеза многообразна и включает физические, химические и биологические факторы. Патогенез опухолевой дедифференциации состоит в реактивации клеточных генов, подвергшихся репрессии в процессе эмбриональной дифференциации, в потере клеткой биологических, структурных и функциональных особенностей одновременно с восстановлением эмбриональных особенностей, что не соответствует биологическому возрасту организма. Процесс дедифференциации опухолевой ткани называется также *анаплазией*.

11. РАССТРОЙСТВА ПРОЦЕССА РЕГЕНЕРАЦИИ

Регенерация – это процесс возмещения структур, потерянных физиологическим или патологическим путём и направленный на восстановление структурного и функционального гомеостаза организма.

Способностью к регенерации обладают все структуры организма. По иерархическим уровням регенерирующих структур регенерация делится на следцющие виды:

а) молекулярная регенерация – восстановление изношенных или повреждённых молекул (например репарация молекул ДНК);

б) субклеточная регенерация – восстановление субклеточных структур (клеточных органоидов), повреждённых патогенными факторами;

в) клеточная регенерация – восстановление моновалентной клеточной популяции повреждённой ткани (напр., регенерация гепатоцитов при циррозе печени без восстановления субструктур органа – печёночных долек);

г) тканевая регенерация – восстановление всех тканевых компонентов – клеток и тканевой инфраструктуры (клеточных взаимосвязей, межклеточного матрикса – волокон, аморфного вещества);

д) регенерация органа – восстановление паренхимы и стромы (сосудов, нервных структур) с сохранением архитектоники органа.

Молекулярная регенерация представляет собой репарацию ДНК, повреждённую различными патогенными факторами, с участием специфических ферментов, которые осуществляют биохимическую резекцию и удаление повреждённой части молекулы, её лизис и ресинтез нормальной молекулы, которая замещаетповреждённую часть.

Субклеточная регенерация представляет собой мультипликацию интактных клеточных органоидов (как и клетка, которая может произойти только из клетки, клеточные органоиды могут происходить также только из других органоидов и не могут быть синтезированы *de novo*). Таким образом, происходит регенерация митохондрий, рибосом, аппарата Гольджи и др.

Клеточная регенерация осуществляется размножением клеток митотическим или амитотическим путём.

Регенерация ткани и органа включает, кроме клеточной регенерации, такжк и регенерацию кровеносных и лимфатических сосудов (ангиогенез), а также восстановление нервных структур (аксонов, нервных окончаний).

В зависимости от биологической значимости, регенерация классифицируется на физиологическую и патологическую регенерацию.

Физиологическая регенерация направлена на волстановление физиологических клеточных потерь (изнашивание вследствие нормального функционирования, клеток, завершивших нормальный жизненный цикл), клеточных потерь вследствие функционального перенапряжения и асинхронного старения, клеток, подвергнутых некрозу под действием патогенных повреждающих факторов. Физиологическая регенерация предусматривает сохранение структурного и функционального гомеостаза организма. Следует отметить, что в обоих случаях (при физиологической либо патологической смерти клеток) регенерация имеет в основе одни и те же биологические механизмы и называется физиологической. Продукт физиологической регенерации (новообразованные клетки, ткани) адекватны органу в качественном и количественном отношении, имеют те же гистологические свойства, а их объём достаточен для сохранения структурного и функционального гомеостаза ткани или органа. Следует отметить также, что после функционального перенапряжения органа объём регенерации может превосходить нормальный, характерный для обычной функции, из-за чего в этом случае можно говорить о *гиперрегенерации* с образованием избытка структур.

Физиологическая регенерация классифицируется на следующие типы:

а) гомеостатическая регенерация – возмещение структур изношенных в процессе физиологической жизненной активности; таким способом происходит непрерывная регенерация на протяжении всей жизни индивида эпителиальных клеток пищеварительного и урогенитального трактов, бронхиального дерева, кожи, клеток крови;

б) адаптационная регенерация – регенерация, инициированная разнообразными факторами окружающей среды и вызванная перенапряжением с последующей адаптационной гиперфункцией; она направлена на увеличение массы структур в соответствии с новыми условиями существования. Примером адаптационной регенерации является гиперрегенерация эритробластного ростка костного мозга у здоровых людей в условиях высокогорья;

в) компенсаторная регенерация – регенерация, инициированная компенсаторной гиперфункцией органов-синергистов, направленная на увеличение массы структур, оставшихся интактными, с сохранением функционального гомеостаза организма; так

происходит гиперрегенерация эритроцитарного ростка красного костного мозга при пороках сердца или легочных повреждениях;

г) защитная регенерация – регенерация структур мезенхимального происхождения, направленная на защиту от действия патогенного фактора; защитная гиперрегенерация соединительной ткани встречается в очаге инфекционного воспаления;

д) репаративная регенерация – регенерация, направленная на восстановление паренхиматозных структур органа повреждённых патогенным фактором; посредством репаративной регенерации восстанавливается паренхима многих органов (печень, желудок, кишечник, кожа и др.)

Для различных органов характерна определённая способность и форма регенерации. Например, в некоторых органах возможна только внутриклеточная (субклеточная) регенерация – миокардиоциты, нейроны; для других органов характерна митотическая и амитотическая клеточная регенерация одновременно с регенерацией и гипертрофией клеточных структур – в печени, почках, поджелудочной железе; существует третья категория органов, в которых клеточная регенерация протекает без гипертрофии клеточных органоидов – в коже, эпителии, костном мозге.

Патологическая регенерация инициирована теми же стимулами, что и физиологическая, но отличается неадекватным качественным или количественным характером регенерированных структур. Выделяют следующие виды патологической регенерации:

а) количественно неадекватная регенерация – гетерометрия, которая может быть в виде *гипорегенерации* – регенерация недостаточная для восстановления структурного гомеостаза (отрицательный баланс структуры) и в виде *гиперрегенерации* с выработкой избытка структуры, которая превосходят гомеостатические потребности (положительный баланс структуры, например при формировании келлоидов кожи).

б) качественно неадекватная регенерация – регенерация с выработкой структур, которые гистологически отличаются от первоначальных. Проявляется в виде *дисплазии* – регенерация с выработкой аномальных эмбриональных, дефектных, структур («уродств»), *метаплазии* – регенерация с выработкой нормальных структур, но другого гистологического характера, несвойственного данному органу – гетеротопия (напр., цилиндрический эпителий замещается ороговевающим эпителием), *склерозирование* – регенерация с замещением паренхиматозных специфических структур неспецифическими структурами (соединительной тканью) и *озлокачествление* – регенерация с выработкой опухолевых клеток.

Метаплазия – это обратимое замещение взрослых клеток (эпителиального или мезенхимального происхождения) другими взрослыми клетками и составляет адаптационный феномен замещения одних клеток, чувствительных к агрессивным действиям, другими, более резистентными (например, при хроническом воспалении дыхательных путей происходит замещение цилиндрических эпителиоцитов ороговевающим эпителием). Следует отметить, что те же стимулы, которые вызывают адаптационную метаплазию, могут привести и к патологической метаплазии – раковому перерождению. Метаплазия встречается не только в паренхиматозных клетках, но и в клетках мезенхимального происхождения. Например, фиброзная соединительная ткань может преобразоваться в остеобласты и в хондробласты.

Патогенез метаплазии состоит в генетическом репрограммировании стволовых клеток или недифференцированных клеток путём активации одних генов и угнетения других.

12. ГИПЕРПЛАЗИЯ. ГИПЕРТРОФИЯ.

Гиперплазия представляет собой процесс ускорения размножения, который ведёт к увеличению количества клеток в клеточной популяции или в органе.

Гипертрофия органа – это увеличение органа в объёме и массе, обусловленное увеличением количества клеток (*гиперплазия*) и/или объёма и массы каждой клетки (*клеточная гипертрофия*).

Клеточная гипертрофия – это увеличение объёма и массы клетки на основе увеличения числа или массы субклеточных субструктур (органоидов). Она ещё называется *«внутриклеточной гиперплазией»,* или размножением клеточных органоидов.

Органы, которые в процессе эволюции сохранили способность к клеточной регенерации, проявляют гипертрофию обоих типов – как путём клеточной гипертрофии, так и путём клеточной гиперплазии (например: печень, поджелудочная железа, почки). Органы, которые на протяжении онтогенеза потеряли способность к клеточной регенерации, проявляют только клеточную гипертрофию (например миокард). Так как предназначение и конечный эффект обоих процессов (гиперплазии и гипертрофии) един – функциональный гомеостаз или равновесие между структурой и функцией, то эти два явления, с физиологической точки зрения, могут быть рассмотрены одновременно.

В зависимости от вызвавшей причины и биологического значения гипертрофия делится на несколько видов.

А) *Физиологическая гипертрофия*, направленная на поддержание структурного и/или функционального гомеостаза организма в различных условиях существования или при действии патогенных факторов; она качественно и количественно адекватна гомеостазу и обеспечивает устойчивую функцию в широком диапазоне адаптации. В свою очередь физиологическая гипертрофия подразделяется на следующие подвиды:

а) адаптационая гипертрофия (гипертрофия скелетных мышц при физическом напряжении, гипоксический абсолютный эритроцитоз);

б) компенсаторная гипертрофия (гипертрофия миокарда при сердечных пороках, викарная гипертрофия одной почки после удаления другой);

в) защитная гипертрофия (гиперплазия и образование капсулы вокруг инородного тела, попавшего в организм);

г) функциональная гипертрофия (гипертрофия матки при беременности, гипертрофия лактирующей молочной железы).

Б) *Патологическая гипертрофия* качественно и количественно неадекватна гомеостазу:

а) эндокринная гипертрофия – наступает при нефизиологической гиперсекреции гормонов (гипертрофия эндометрия вне менструального цикла при избыточной секреции эстрогенов гормонсекретирующей опухолью);

б) нейротрофическая гипертрофия (гипертрофия жировой ткани в денервированных органах);

в) воспалительная гипертрофия (чрезмерное разрастание соединительной ткани в очагах хронического воспаления);

г) опухолевая гипертрофия (гипертрофия опухолевой ткани).

Патогенез гипертрофии имеет общие свойства в различных органах и включает некоторые стереотипные процессы.

Гипертрофия начинается периодом инициации, вызванным многими стимулами: недостатком функции (абсолютной или относительной, при возросших потребностях), действием биологических стимулов (факторов роста, гормонов), гипоксией, оксидативным стрессом, медиаторами воспаления, катаболитами. Эти инициирующие факторы активируют синтез специфических клеточных структур путём индукции генетических процессов, стимулируют размножение клеток (например, действие эритропоэтинов) либо выступают в качестве вспомогательных факторов, которые обеспечивают процессы синтеза и размножения клеток (катаболизирующие гормоны – глюкокортикоиды, глюкагон, катехоламины и анаболизирующие гормоны – эстрогены, андрогены, инсулин, соматотропин). Под действием этих факторов происходит стимуляция роста, которая заканчивается гиперплазией/гипертрофией. При достижении адекватной степени роста структуры, достаточной для обеспечения возросшего функционального напряжения, процесс гипертрофии приостанавливается. Прекращение процесса гипертрофии происходит либо при исчезновении факторов инициации, либо при действии факторов-ингибиторов роста. Таким образом, этот процесс регулируется механизмами *feed-back* на клеточном, тканевом и системном уровнях.

Биологическое значение физиологической гипертрофии и гиперплазии определяется конечной целью, которая состоит в поддержании функционального гомеостаза организма путём модификации структуры. Вместе с тем гиперплазия, обеспеченная ускоренными процессами размножения клеток, ведёт к более раннему использованию генетических клеточных ресурсов, и, вероятно, уменьшает адаптационный потенциал организма. Это, возможно, объясняет гетерохронное, преждевременное старение гипертрофированного сердца, выражающееся редукцией клеточной популяции и миокардиосклерозом.

13. АТРОФИЯ

Атрофия (от греч. *a* - отрицание, *trophe* - питание) - это прижизненный процесс уменьшения в объёме клеточных органоидов, клеток, тканей и органов, сопровождающийся уменьшением или прекращением их функций. Атрофия может быть рассмотрена как форма структурного дисгомеостаза, как нарушение равновесия между деструктивными процессами (физиологическими и патологическими) и относительной или абсолютной недостаточностью регенеративных процессов.

Так как структурный гомеостаз является производным от функционального гомеостаза, то необходимо подчеркнуть главенство функции в определении объёма структуры. Именно объём функции, необходимый для обеспечения гомеостаза организма, определяет объём структуры. Другими словами, в соотношении функция – структура, определяющая роль принадлежит функции. Исходя из этих предпосылок, возможны следующие варианты взаимоотношений структурой и функцией: увеличение функци ведет к увеличению объёма структуры; уменьшение функции – к уменьшению объёма структуры.

Атрофия не имеет однозначного биологического значения: уменьшение в объёме структур может протекать с сохранением равновесия между функцией и структурой (в случае первоначального уменьшения функции) либо с дефицитом структуры относительно функциональных потребностей (в случае первоначального разрушения структур).

В зависимости от биологической значимости и отношений между структурой и функцией различают физиологическую и патологическую атрофию.

А) *Физиологическая* – атрофия с сохранением равновесия между функцией и структурой:

а) гипофункциональная атрофия посредством первоначального уменьшения функциональной востребованности органа (атрофия скелетных мышц при физиологическом покое, атрофия с деминерализацией костей в условиях невесомости, физиологическая анемия при продолжительном физическом покое и в старости);

б) иволюционная атрофия органов и тканей, функционтрование которых необходимо только для определенного онтогенетического периода организма (атрофия с возрастом вилочковой железы);

в) старческая иволюционная атрофия всех органов, особенно кожи, мышц, костей;

г) эндокринная атрофия гормонально зависимых органов одновременно с уменьшением концентрации соответствующего гормона (атрофия предстательной железы при гипоандрогении, молочной железы при гипосекреции пролактина, эндометрия при гипоэстрогении, атрофия вилочковой железы при действии больших доз глюкокортикоидов);

д) атрофия из-за отсутствия стимулирующих факторов роста (атрофия эндокринных органов при отсутствии тропных гормонов);

е) постгипертрофическая атрофия – уменьшение массы органа при прекращении действия гипертрофирующего стимула (послеродовая инволюция матки, уменьшение массы гипертрофированного миокарда после хирургической коррекции пороков сердца, инволюция скелетных мышц у спортсменов после прекращения тренировок).

Б) *Патологическая* – атрофия органа с дефицитом функции и структуры; наступает при некрозе клеток различного происхождения при одновременной недостаточности регенерационного потенциала и подразделяется на следующие подвиды:

а) атрофия при продолжительном действии механических стимулов (атрофия костей черепа при повышенном внутричерепном давлении);

б) атрофия при повреждении структур, вызванном физическими, химическими, биологическими факторами одновременно с недостатточностью репаративных процессов;

в) гемо- и лимфодисциркуляторная дистрофия (при ишемии, венозной гиперемии, гемо- и лимфостазе);

д) атрофия от недостатка различных элементов (атрофия и разрушение зубов при недостатке кальция).

В зависимости от структуры, подверженной атрофии, последняя подразделется на следующие виды:

а) атрофия клеточных органоидов (митохондриев, ядра, ЭПР и др.);

б) атрофия клеток:

- атрофия паренхимы и стромы с уменьшением органа в объёме (истинная атрофия)

- атрофия паренхимы одновременно с гипертрофией стромы, жировой ткани (ложная гипертрофия)

Патогенез атрофии

Каждая форма атрофии имеет свой специфический патогенез, определяемый несколькими механизмами:

1) уменьшение функциональной востребованности органа – в этом случае равновесие между его структурой и функцией восстанавливается путём уменьшения массы (гипофункциональная, старческая, постгипертрофическая атрофия);

2) уменьшение органо- и морфогенетических стимулирующих воздействий – инволюционная, гормональная атрофия

3) недостаточность репаративных процессов при разрушении структур (патологическая атрофия).

Характерные проявления атрофии – это уменьшение ниже нормального уровня объёма и массы субклеточных структур, клеток, тканей, органов.

Последствия атрофии зависят от её характера. Каждая атрофия сопровождается пропорциональным уменьшением функции структуры. В то время как при физиологической атрофии уровень функционирования адекватен и обеспечивает гомеостаз организма при оптимальных условиях существования (но с уменьшением диапазона адаптации), патологическая атрофия ведёт к недостатку функции и дисгомеостазу организма даже и при оптимальных условиях существования.

14. СКЛЕРОЗИРОВАНИЕ

Склерозирование относится к патологической регенерации и включает следующие разновидности: склерозирование, фиброзирование, цирроз и рубцевание.

Склерозирование – это процесс патологической регенерации вследствие некроза клеток, диффузное или очаговое уплотнение органа из-за чрезмерного разрастания плотной соединительной ткани с преобладанием коллагеновых волокон над клеточными структурами. Процесс склерозирования состоит в замещении специализированных паренхиматозных структур или специализированной соединительной ткани неклеточными структурами.

Фиброзирование морфопатологически представляет собой умеренное склерозирование органа без уплотнений; следует отметить, что строгого разграничения этих двух феноменов - склерозирования и фиброзирования, не существует, и часто между ними ставят знак равенства.

Цирроз – это склероз, сопровождающийся деформацией органа.

Рубцевание – это локализованный склероз в очагах воспаления либо некроза.

Этиология склерозирования:

а) действие вредных факторов, которые вызывают прямые клеточные повреждения и дезорганизацию соединительной ткани (механические, физические, химические, биологические факторы);

б) местные и общие гемо- и лимфоциркуляторные расстройства, которые вызывают клеточные повреждения (венозная гиперемия, стаз крови и лимфы, ишемия, системная недостаточность кровообращения);

в) клеточные дистрофии;

г) все типы некроза;

д) продуктивное хроническое воспаление;

е) организация тромбов, отложений фибрина.

Патогенез склерозирования

В общих чертах склероз представляет собой чрезмерное разрастание элементов соединительной ткани. Склерозирование развивается в соответствии с несколькими общими патогенетическими вариантами:

а) неогенезом (образование *de novo*) соединительной ткани с пролиферацией фибробластов, синтезом коллагена фибробластами, внеклеточным образованием коллагена (фиброгенез;

б) без пролиферации фибробластов, но с созреванием и старением соединительной ткани и интенсивным образованием коллагена (циркуляторный цирроз печени, нефросклероз); этот процесс также называется фибросклеротическим;

в) уплотнение органа по причине коллапса (спадения) его стромы, но без собственно склерозирования.

С точки зрения обратимости, процессы склерозирования делятся на следующие виды:

а) лабильное склерозирование, полностью обратимое;

б) стабильное склерозирование, частично обратимое;

в) прогрессирующее склерозирование, необратимое.

Гистологическим субстратом процесса склерозирования являются структуры соединительной ткани. Рыхлая соединительная ткань состоит из клеток и неклеточных структур и выполняет формообразующую, трофическую и защитную функции. Фибробласты соединительной ткани делятся на слабо дифференцированные, зрелые, функционально-активные и малоактивные. Фибробласты вырабатывают компоненты межклеточного вещества – коллаген, эластин, протеогликаны, гликопротеины. Эти клетки участвуют в регуляции метаболизма, обеспечивают структурную и архитектоническую стабильность органа, осуществляют эпителио-мезенхимальные взаимоотношения.

Основная функция фибробластов – синтез коллагена. Он осуществляется в рибосомах гранулярной эндоплазматической сети путём синтеза молекул в форме альфа-спиралей. Ключевой момент этого процесса – синтез оксипролина и оксилизина. Из 3 молекул альфа-спиралей образуется тропоколлаген (проколлаген) - внутриклеточная форма транспорта коллагена. Головки молекул проколлагена блокируются неспирализированными пептидами, которые препятствуют внутриклеточной полимеризации коллагена. По выходе из клетки концевые пептиды проколлагена отщепляются специальными ферментами – коллагенопептидазами, а впоследствии они объединяются в фибриллы поперечными ковалентными связями с участием лизиноксидаз и ионов меди (Cu^{2+}). Фибриллогегез коллагена начинается с объединения 5 молекул проколлагена в цилиндр диаметром 3-5 нм – протофибриллы, скрученные в спираль. Протофибриллы объединяются в субфибриллы (14-30 нм), которые, в свою очередь, образуют пучки коллагена, различимые в световом микроскопе.

Разрастание соединительной ткани при склерозе модулируется нервными и эндокринными влияниями, нарушением взаимоотношений между клетками соединительной ткани, эпителиоцитами, количеством коллагена и протеогликанов, изменением межклеточных контактов, действием растворимых клеточных медиаторов

(лимфокины, монокины, фиброкины), «твёрдыми», нерастворимыми медиаторами (клеточный детрит, продукты разрушения клетки и неклеточных структур). Все эти механизмы действуют на различных уровнях посредсьтвом *feed-back*.

Процесс склерозирования включает несколько этапов:

а) повреждение – разрушение клеток и коллагена под действием патогенных факторов;

б) фагоцитирование продуктов разрушения клеток макрофагами;

в) выработка активированными в процессе фагоцитоза макрофагами фиброгенентических факторов, которые вызывают пролиферацию фибробластов и увеличиние синтеза коллагена.

Вследствие увеличения синтеза образуется избыток коллагена, который путём обратной связи *(feed-back)* превращает активные фибробласты в неактивные фиброциты и, таким образом, уменьшает синтез коллагена (коллагеногенез).

Другой процесс, вызванный избытком коллагена и направленный на уменьшение массы коллагена – это активация коллагенолизиса путём трансформации активных фибробластов в фиброкласты - клетки, которые фагоцитируют коллаген.

Одновременно с фагоцитрованием происходит и внеклеточный коллагенолизис, а конечным результатом этих двух процессов является ингибиция разрастания соединительной ткани, её ремоделирование и инволюция. Таким образом, процесс склерозирования состоит из цепи эффектов: повреждение – воспаление – репарация. Последовательность описанных процессов ведёт к стабилизации соединительной ткани путём уравновешивания процессов коллагеногеногенеза и коллагеногенолиза. Это первый вариант развития склеротического процесса.

Вторым варианом развития процесса склерозирования является инволюция соединительной ткани с уменьшением её массы вследствие преобладания коллагенолизиса над коллагеногенезом.

Третьим вариантом является прогрессирующее склерозирование, которое состоит в преобладании коллагеногенеза над коллагенолизисом с увеличением массы соединительной ткани. Прогрессирующее склерозирование является конечным результатом многих процессов: массивного повреждения паренхимы и коллапса стромы, длительного, персистирующего действия флогогенного патогенного фактора (например, при хроническом воспалении), избыточной пролиферации фибробластов, индукции коллагеногенеза общей гипоксией, местными гемо- и лимфоциркуляторными расстройствами (например, при ишемии, венозной гиперемии, стазе), действия токсинов, катаболитов, инфильтрации органа кровяными клетками и клетками другого происхождения, врождённых дефектов коллагеногенетически-коллагенолитической системы. Общий знаменатель этих процессов – это развитие склероза и цирроза органа.

Наряду с фиброгенетическими процессами, ведущими к прогрессивному склерозированию, существуют коллагенолитические механизмы, которые могут обеспечивать инволюцию склерозирующего процесса. К этим механизмам относится внутриклеточный коллагенолизис путём фагоцитирования волокон коллагена с последующим их перевариванием. Так происходит, например, в послеродовой матке функцию коллагенофагов осуществляют макрофаги, фибробласты. Внеклеточный ферментативный коллагенолизис осуществляется гепатоцитами и печёночными макрофагами. Катаболизм коллагена осуществляется как лизосомальными (катепсин

В, Д), так и нелизосомальными коллагенолитическими ферментами (трипсин, внеклеточная коллагеназа). Источником энзимов являются эпителиоциты, нейтрофилы, макрофаги, фибробласты). Выработка коллагеназы регулируется эстрогенами, андрогенами, мастоцитами, эозинофилами, лимфоцитами. Последствия склерозирования органа (миокардиосклероза, пневмосклероза, нефросклероза, цирроза печени) – это уменьшение массы специализированных клеток, функциональная недостаточность органа с соответствующими последствиями (сердечная, дыхательная, почечная, печеночная недостаточность).

Биологическое значение склерозирования диалектически двойственно, включая как благоприятные, так и неблагоприятные последствия. С одной стороны, склерозирование завершает патологический процесс (например, воспаление), обеспечивает репарацию и регенерацию межклеточного матрикса, повреждённого патологическим процессом и, таким образом, имеет благоприятное значение. Вместе с этим склерозирование обусловливает, хотя и неполную, но все же регенерацию органа при воздействии любых патогенных агентов и при любых формах тканевого повреждения. Так, при одних болезнях кожи, например при трофических язвах, или при язве желудка или 12-перстной кишки, окончание процесса рубцеванием – благоприятный исход и один из вариантов восстановления барьерных функций этих органов. С другой стороны, соединительная ткань, которая замещает специфическую ткань, а также деформация структуры, делают склерозированный орган функционально неполноценным.

В завмсимости от патогенеза, приостановка или прекращение склерозирования органов возможна путем замедления фиброгенеза и стимуляции коллагенолизиса. Замедление фиброгенеза может быть осуществлено путём устранения хронических процессов (воспаления, циркуляторных расстройств, гипоксии), воздействием иммуномодуляторами, иммунодепрессантами, стероидными и нестероидными противовоспалительными средствами, цитостатиками, латирогенами (вещества, которые ингибируют межмолекулярное соединение коллагена), антиоксидантами, которые ингибируют образование боковых связей в молекуле коллагена.

ТИПИЧЕСКИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ОРГАНАХ

15. ВОСПАЛЕНИЕ

15.1. Общая характеристика воспаления.

Воспаление - типический патологический процесс, ответ на клеточное повреждение любой этиологии, ориентированный на ослабление действия и удаление из организма патогенного фактора, ограничение повреждения, ликвидацию поврежденных структур и замещение их жизнеспособными структурами. Воспаление характеризуется стабильным комплексом сосудисто-тканевых реакций, таких как повреждение, сосудистые реакции, экссудация, эмиграция клеток крови, клеточная инфильтрация и пролиферация, регенерация.

Общебиологическая характеристика воспаления включает следующие важные особенности:

1) воспаление является патологическим процессом и, поэтому, включает в себя как повреждение, так и физиологические реакции организма (защитные, компенсаторные, репаративные);

2) воспаление является типическим патологическим процессом, то есть, в целом, основные патогенетические механизмы и проявления воспаления не зависят ни от причины, которая его вызвала, ни от вида животного или поврежденного органа;

3) воспаление - это ответ организма на любое повреждение с преимущественно местными проявлениями, но и с генерализированными реакциями;

4) воспаление является комплексом сосудисто-тканевых реакций и может развиваться только на тканевом и органном уровнях.

Воспаление как типический патологический процесс свойственно всем видам царства животных (от многоклеточных щрганизмов и до млекопитающих и человека) и всем органам человеческого тела. Клиническое обозначение воспалительного процесса в разных органах формируется от греческого или латинского корня названия органа с добавлением суффикса *–it* или *–itis* (например, воспаление слизистой желудка называется гастрит, кожи – дерматит, языка – глоссит).

Воспаление представляет собой патологический процесс, выработанный в филогенезе и закрепленный в генетической памяти вида и индивидуума в форме комплекса стереотипных процессов, осуществляемых биологически активными веществами, образующимися при повреждении клеток. Все эти явления в организме предсуществуют в виде латентной программы, которая активируется при появлении клеточных патологических процессов, вызываемых патогенным фактором (повреждение, дистрофия, некроз клеток) и приводит к развертыванию каскада последовательных реакций, которые, в сумме, и составляют воспаление. Иными словами, воспаление является стереотипным процессом, своего рода клише, который развивается согласно своим, строго фиксированным в генетическом коде законам, отличаясь только деталями в зависимости от особенностей этиологического фактора, биологического вида, индивидуальных особенностей организма и поврежденного органа.

15.2. Этиология воспаления.

Воспаление может быть вызвано многими факторами, главным свойством которых является способность повреждать структуры организма (клетки, межклеточное вещество) и изменять антигенный гомеостаз организма.

Факторы, вызывающие воспаление называют флогогенными факторами. Они могут быть как экзогенными, так и эндогенными. К экзогенным причинам относятся механические, физические, химические, биологические патогенные факторы (вещества и микроорганизмы, которые содержат чужеродную для данного организма информацию). К эндогенным причинам относятся нарушения метаболизма (отложения солей, холестерина), действие пищеварительных ферментов (внутриклеточных и вырабатываемых экзогенными железами), биологически активные вещества (БАВ), аутоантигены, врожденные дефекты или неадекватная, «несанкционированная» активация системы комплемента, свертывания крови и калликреин-кининовой системы и др.

В этиологии воспаления очень важную роль играют условия, в которых реализуется действие причины – наследственные, конституциональные особенности и реактивность организма, дефекты иммунной системы, системы комплемента, свертывания крови, фибринолитической и калликреин-кининовой системы, соединительной ткани. Существует много веществ, названных модуляторами воспаления, которые сами по себе не вызывают воспалительный процесс, но количественно влияют на интенсивность его проявлений. Соответстиенно, вещества, которые усиливают воспалительные реакции, называются *провоспалительными*, а те, которые уменьшают – *противовоспалительными*. В качестве модуляторов воспаления выступают медиаторы вегетативной нервной системы (ВНС), гормоны, про- и противовоспалительные лекарственные средства.

15.3. Патогенез воспаления

Общие механизмы развертывания воспалительной реакции детерминированы генетически, что предполагает её стереотипизм. В развитии воспаления имеются некоторе особенности, обусловленные качеством этиологического фактора, биологическими и индивидуальными особенностями организма и органа. Воспаление представляет собой типический патологический процесс, проявляющийся реакциями,

инициированными и поддерживаемыми БАВ, которые высвобождаются, активируются либо синтезируются в момент действия повреждающего патогенного фактора. Это так называемые флогистические системы – морфо-функциональные системы, ответственные за развитие воспалительных реакций как ответа на структурные повреждения, вызываемые патогенными (флогогенными) факторами. Таким образом, патогенный этиологический фактор лишь провоцирует повреждение на клеточном уровне и этим вызывает воспаление, которое, впоследствии, развивается как стереотипный процесс согласно присущим ему законам, генетически определенным макроорганизмом.

Главными патогенетическими процессами воспаления являются следующие:

а) альтерация – повреждение ткани;

б) высвобождение, активация или синтез БАВ - промоторов воспаления (медиаторы воспаления);

в) сосудистые реакции - ишемия, артериальная гиперемия, венозная гиперемия, стаз, повышение сосудистой проницаемости;

г) экссудация – экстравазация и накопление жидкости в ткани (воспалительный отек);

д) эмиграция клеток крови и инфильтрация очага воспаления нейтрофилами, эозинофилами, лимфоцитами, моноцитами;

е) пролиферация клеток мезенхимального происхождения;

ж) регенерация.

Стабильная последовательность этих процессов, а также преобладание одного из них в различные периоды воспаления, позволили разделить воспалительный процесс на несколько фаз (А.И.Струков):

1) альтеративная фаза - в этой фазе преобладает альтерация (клеточное повреждение, дистрофия, некроз);

2) фаза сосудистых реакций, с нарушениями реологических свойств крови, увеличением проницаемости сосудов, экссудацией, эмиграцией лейкоцитов;

3) пролиферативная и регенеративная фаза.

Другая периодизация воспалительного процесса, построенная согласно его патогенезу, предусматривает следующие фазы воспаления:

1. начальная фаза (инициации) – включает пусковые механизмы и соответствует фазе альтерации;

2. фаза химической медиации, которая соответствует микроциркуляторным реакциям;

3. терминальная фаза, реализуемая преимущественно простагландинами, соответствует фазе пролиферации и регенерации.

15.3.1. Альтерация при воспалении. Первичная альтерация. Вторичная альтерация.

Альтерация (повреждение, разрушение) – это любое стойкое изменение структуры клеток и бесклеточных элементов ткани и органов, сопровождающееся нарушением их функций. В воспалительном процессе начальное повреждение вызвано действием повреждающего фактора и называется первичной альтерацией. Далее, по ходу развития воспалительного процесса, последующее повреждение может быть следствием действия патогенетических факторов вторичная альтерация. Сумма этих повреждающих процессов составляет общую (тотальную) альтерацию при воспалении.

Первичная альтерация включает как структурные изменения, так и функциональные нарушения, вызванные непосредственно повреждающим фактором в месте его воздействия.

Первичная альтерация представляет собой пусковой механизм (*trigger*) и инициирует процесс воспаления. Первичное повреждение носит, как правило, локализованный характер, тогда как массивное проникновение повреждающего фактора во внутреннюю среду может вызывать и общие повреждения (например, циркуляция в крови трипсина и панкреатической липазы в случае панкреатита обусловливает поражение всего кровеносного русла и многих органов).

Альтерация может быть локализована на молекулярном, субклеточном, клеточном уровнях, охватывая как паренхиму, так и строму органа – кровеносные и лимфатические сосуды, нервные структуры, бесклеточные структуры (основное вещество соединительной ткани, эластические и коллагеновые волокна).

Первичные повреждения выражаются клеточными повреждениями, дистрофией, некробиозом, некрозом, дезорганизацией межклеточного вещества, дезинтеграцией нервных структур, кровеносных и лимфатических сосудов.

Развитие воспалительного процесса в начальной фазе зависит от степени и характера первичной альтерации, вызванной причинным фактором. Первичная альтерация носит отпечаток причинного фактора.

Механические факторы вызываюты ткани, кровеносные и лимфатические сосуды, нервные структуры, соединительную ткань (клетки, волокна и межклеточное вещество) с развитием дистрофии и некроза.

Физические факторы изменяют состояние атомов (ионизация, образование радиоактивных изотопов, потеря или захват электронов - окисление или восстановление), вызывают полиризацию клетки, диссоциацию молекул, электролиз, образование свободных радикалов, денатурацию сложных молекул; впоследствии эти изменения на атомном и молекулярном уровне вызывают клеточные повреждения, дистрофии, некроз.

Химические патогенные факторы взаимодействуют с собственными химическими веществами организма путем реакций окисления, восстановления, нейтрализации, замещения и др., образуя новые вещества, что нарушает биохимический гомеостаз с соответствующими последствиями, как для поврежденной клетки, так и для организма в целом.

Экзогенные протеолитические энзимы (либо пищеварительные ферменты, попадающие во внутреннюю среду, например, при панкреатите) вызывают воспаление путем прямого повреждающего действия на клетки.

Вещества, содержащие специфическую информацию (гетерогенные антигены микроорганизмов) при первичном контакте с организмом вызывают сложные неспецифические реакции – активация комплемента по альтернативному пути, свертывания крови, фибринолитической, калликреиновой систем и др. Эти же вещества при повторном контакте с сенсибилизированным организмом провоцируют аллергическое воспаление. В неоторых случаях собственные вещества организма становятся антигенами (аутоантигены, аутоаллергены) и могут вызвать аутоаллергическое воспаление.

Биологические патогенные факторы запускают воспаление путем сложного

комплексного повреждающего механизма, который зависит от видовой патогенности и индивидуальной вирулентности микроорганизма.

Агрессивность (вирулентность) – это способность микроорганизма проникать в организм, фиксироваться и распространяться в организме. Так как большинство микроорганизмов относится к гетеротрофам (потребляют питательные вещества, синтезированные другим организмом, например, человека), все процессы, связанные с агрессией, сопровождаются дезинтеграцией организма-хозяина.

К факторам агрессии, посредством которых микроорганизмы воздействуют на организм, относятся следующие:

а) бактериальные энзимы, посредством которых бактерии разрушают компоненты макроорганизма до усваиваемых продуктов (гиалуронидаза деполимеризует гиалуроновую кислоту до тетра- и димеров, эластаза и коллагеназа дезинтегрируют соответствующие волокна, коагулаза и фибринолизин расщепляют фибрин из кровяного сгустка, лецитиназа - фосфолипиды клеточной мембраны, ДНКаза - ДНК, протеолитические, липолитические, гликолитические ферменты – соответствующие субстраты;

б) агрессины – вещества, которые ингибируют защитные реакции макроорганизма (супрессоры иммунокомпетентных клеток, ингибиторы фагоцитоза, антифагины, которые ингибируют активность бактериофагов и др.);

в) неспецифические лиганды мембраны микроорганизма или Fc-фрагмент иммуноглобулинов, фиксированные специфически на мембране микроорганизма, вызывают активацию комплемента по альтернативному либо классическому пути с каскадом соответствующих реакций и разрушением клеток под действием активных компонентов C_7-C_9 комплемента; необходимо заметить, что активированный комплемент уничтожает не только микроорганизмы, но может повреждать и клетки макроорганизма.

Таким образом, независимо от патогенетического механизма, результатом действия этиологического фактора воспаления является повреждение клеток паренхимы и стромы органа - соединительной ткани (клетки, волокна, основное вещество), нервных структур, кровеносных и лимфатических сосудов.

Альтерация представлена различными патоморфологическими формами.

Клеточная альтерация проявляется многими патологическими процессами: клеточными повреждениями, различными формами клеточных дистрофий (белковая, липидная, гидропическая), некробиозом (обратимый процесс умирания клетки), некрозом (некробиоз, завершающийся смертью клетки).

Альтерация неклеточных структур проявляется деполимеризацией гиалуроновой кислоты соединительной ткани, мукоидным и фибриноидным набуханием, дезорганизацией эластических и коллагеновых волокон.

Альтерация микрососудов характеризуется нарушением целостности сосудистой стенки, экстравазацией внутрисосудистой жидкости, диапедезом эритроцитов, кровотечениями, нарушением транскапиллярного обмена, микроцикуляторными нарушениями (капиллярным стазом, сладжем, тромбозом, лимфостазом и внутрикапиллярной коагуляцией лимфы), нарушением реологических свойств крови.

Альтерация нервных структур (рецепторов, эфферентных окончаний, нервных волокон, интрамуральных нейронов) способствует нарушениям нервных интеграционных процессов организма (паралич гладкомышечной мускулатуры органов и кровеносных

сосудов, трофические нарушения, местное высвобождение медиаторов с соответствующими эффектами).

Структурные изменения органа неизбежно приводят к функциональным расстройствам. Так, денатурация сложных молекул приводит к потере их специфических функций либо, напротив, к неспецифической активации (например, фактор Хагемана); дезинтеграция клеточных органелл нарушает их специфические функции (репликацию ДНК, синтез белка рибосомами, окислительное фосфорилирование в митохондриях, селективный трансмембранный транспорт и поддержание внутриклеточного гомеостаза и др.). Как следствие нарушается метаболизм – преобладание катаболических процессов над анаболическими, накопление промежуточных продуктов метаболизма (молочной кислоты, кетоновых тел, пептидов, аминокислот, биогенных аминов, кетокислот, аммиака, арахидоновой кислоты и простагландинов, жирных кислот, продуктов ПОЛ).

Катаболические процессы усиливаются из-за высвобождения из поврежденных клеток гидролитических энзимов (протео-, глико- и липолитических), которые разрушают собственные белки, жиры, углеводы. Важное значение имеет гиалуронидаза, которая деполимеризует глюкозоаминогликаны основного вещества соединительной ткани, что способствует глубокому проникновению патогенного фактора, усилению воспаления и расширению очага воспаления.

Метаболические нарушения при воспалении приводят к физико-химическим изменениям микроэкологии ткани, которые проявляются H+- гиперионией (метаболический ацидоз), гиперосмией и гиперионией, гипергидратацией тканей, клеточным набуханием, накоплением ионов калия.

Таким образом, первичная альтерация представляет собой комплекс биохимических, физико-химических, структурных и функциональных нарушений, которые являются прямым результатом непосредственного воздействия этиологического фактора, вызвавшего воспаление.

Вторичная альтерация.

Первичная альтерация (первый эффект воздействия этиологического фактора) в то же время является первым патогенетическим фактором; это, в соответствии с законами причинно-следственных отношений, становится причиной последующих эффектов. Так, эффекты первичной альтерации далее становятся причинами второго порядка, которые вызывают эффекты второго порядка; последние становятся причинами третьего порядка, вызывая эффекты третьего порядка и т.д., формируя длинную и разветвленную патогенетическую цепь, которая поддерживает развитие воспалсния.

К эффектам, непосредственно вызванных первичной альтерацией, относятся как физиологические (защитные, компенсаторные, репаративные), так и патологические феномены. Совокупность деструктивных патологических процессов, вызванных первичной альтерацией называется вторичной альтерацией.

Причины и патогенетические механизмы вторичной альтерации следующие:

1) физико-химические изменения микроэкологии в очаге воспаления (межклеточный ацидоз, увеличение концентрации ионов калия, гиперосмия, гиперонкия, гипергидратация межклеточного пространства); они вызывают структурные изменения, метаболические и функциональные нарушения на уровне клеток воспалительной зоны (набухание клеток, дистрофию, екробиоз и некроз);

2) нейротрансмиттеры, выделяемые из поврежденных нервных структур (ацетилхолин, норадреналин), которые вызывают соответствующие сосудисто-тканевые эффекты – спазм сосудов с последующей паралитической вазодилатацией с соответствующими гемодинамическими, лимфодинамическими и гистотрофическими изменениями;

3) продукты нарушенного метаболизма и вещества, обладающие биологической активностью – полипептиды, образующиеся под действием протеолитических ферментов, биогенные амины (гистамин, серотонин, тирамин, образующиеся при декарбоксилировании соответствующих аминокислот, липопероксиды, молочная кислота), они вызывают специфические вазогенные эффекты;

4) продукты клеточной дезинтеграции – лизосомальные протеолитические, липолитические, гликолитические энзимы, ферменты цикла Кребса; они расщепляют специфические субстраты;

5) расстройства кровообращения в очаге воспаления (артериальная и венозная гиперемия, стаз, тромбоз с характерными патофизиологическими последствиями) – обусловливают микроциркуляторные и реологические нарушения, повышение проницаемости сосудов, метаболические, трофические и функциональные расстройства.

Вторичные альтеративные эффекты в совокупности с первичной альтерацией составляют суммарную (общую) альтерацию. Необходимо отметить, что вторичная альтерация часто превышает степень и объем первичной альтерации, вызванной непосредственным действием патогенного фактора.

15.3.2. Медиаторы воспаления.

В дебюте первичные проявления воспалительного процесса, вызванного различными этиологическими факторами, носят отпечаток вызвавшей причины, однако, в дальнейшем, процесс развивается по определенной патогенетической схеме, общей для действия всех причин. Это объясняется тем, что воспаление развивается по определенному генетическому сценарию, характерному для вида и конкретного индивидуума. Так, после запуска воспалительного процесса роль этиологического фактора в его дальнейшем развитии ограничивается, а решающую роль играют аутокаталитические процессы или медиаторы воспаления – основные патогенетические факторы. Следовательно, медиаторы воспаления представляют собой общий биохимический знаменатель для действия различных этиологических факторов, выступают в качестве посредников между причиной воспаления и его патогенезом. Медиаторы воспаления в значительной мере сглаживают этиологическую специфику воспаления, придавая ему видовой и индивидуальный колорит.

В соответствии с общим биологическим законом любое изменение в ауторегуляторной системе является одновременно и инициатором реакций, направленых на восстановление гомеостаза. Исходя из этого, первичная и вторичная альтерация в очаге воспаления также вытступают в качестве триггера, который запускает физиологические реакции компенсации, защиты и репарации, ориентированные на удаление патогенного фактора и восстановление структурного и функционального гомеостаза. Медиаторы воспаления являются связующим звеном между альтерацией, вызванной патогенным фактором, и ответом организма на повреждение. Именно медиаторы воспаления преобразуют множественные и разнообразные действия огромного

количества патогенных факторов в универсальную стереотипную реакцию - воспаление.

Медиаторы воспаления очень многочисленны и обладают большой вариабельностью механизмов действия. Вместе с тем, их конечные биологические эффекты реализуют следующие стратегические цели:

- защиту органа от действия повреждающего фактора путем уменьшения патогенного воздействия и его удаления из организма;
- ограничение и изоляциию очага воспаления с целью предупреждания его генерализации;
- восстановление поврежденных структур.

Эти неспецифические функции выполняются клетками мезенхимального происхождения, количество которых в паренхиматозных органах в нормальных условиях ограничено, но при воспалении их число значительно увеличивается. Увеличение числа мезенхимальных клеток в очаге воспаления обеспечивается многими медиаторами со специфическим действием, которые вызывают следующие эффекты:

- вазактиные медиаторы вызывают воспалительную артериальную гиперемию с чрезмерным притоком крови (и, соответственно, клеток крови) к очагу воспаления;
- благодаря действию медиаторов, пoвышающих проницаемость стенок сосудов в очаге воспаления облегчается переход клеток крови из сосудистого русла в интерстиций;
- посредством медиаторов с хемотаксическим действием стимулируется активный переход клеток из сосудистого русла в очаг воспаления;
- цитокины, которые ингибируют миграцию, задерживают клетки, эмигрировавшие из крови в воспалительном очаге, где они осуществляют фагоцитоз;
- специфические медиаторы стимулируют пролиферацию эмигрировавших клеток и клеток-резидентов соединительной ткани, формируя защитный барьер вокруг воспалительного очага, сдерживающий генерализацию процесса;
- медиаторы-факторы роста стимулируют репаративные и регенеративные процесы в очаге воспаления.

Медиаторы воспаления представляют собой как активные вещества, ранее синтезированные и депонированные в клеточных резервуарах, которые выделяются сразу после действия патогенного фактора, так и неактивные предшественники медиаторов, которые активируются в момент действия повреждающего фактора. Наряду с этим существует еще одна категория медиаторов воспаления – биологически активные вещества (БАВ) синтезируеме *de novo* ферментными системами, которые активируются в момент действия повреждающего фактора.

Медиаторы воспаления классифицируются по происхождению и по механизму действия.

По происхождению медиаторы подразделяются на клеточные (их источниками являются различные клетки) и плазматические (образуются в плазме крови).

Клеточные медиаторы представляют собой группу БАВ, выделяемых мастоцитами, базофилами, нейтрофилами, эозинофилами, тромбоцитами. Немедленно после повреждения ткани, вызванного патогенным фактором, из нервных волокон ноцицептивной системы выделяется серия нейропептидов (нейромедиаторы воспаления), которые обладают мощным сосудорасширяющим эффектом и вызывают

экспрессию молекул адгезии на мембране эндотелиоцитов и лейкоцитов, способствуя их краевому стоянию и эмиграции.

Медиаторами, происходящими из *базофилов и мастоцитов* являются гистамин, гепарин, триптаза, β-глюкозаминидаза, хемотаксические факторы нейтрофилов и эозинофилов, лейкотриены, простагландины, тромбоксаны. Высвобождение медиаторов из мастоцитов вызывается неспецифическими клеточными повреждениями (механическими, физическими, химическими), , факторами С3а и С5а активированного комплемента, цитокинами (IL -1, IL- 8), а при аллергических реакциях немедленного типа – специфическим взаимодействием с IgE.

Гистамин – это диамин, образованный при декарбоксилировании гистидина. Он обладает сосудорасширяющим действием на капилляры, (вызывая артериальную гиперемию), сокращает мелкие венулы, сокращает эндотелиоциты, увеличивая межклеточные щели, повышая тем самым проницаемость сосудистой стенки; также обладает хемокинезом – стимулирует спонтанную неспецифическую локомоторную активность лейкоцитов, а также специфическим хемотаксическим действием на нейтрофилы, эозинофилы, моноциты. Все это способствует эмиграции и накоплению в воспалительном очаге фагоцитарных клеток с образованием клеточного инфильтрата.

Гепарин – кислый мукополисахарид, главный естественный антикоагулянт прямого действия.

Триптаза - фермент, который активирует комплемент по альтернативному пути посредством расщепления фрагмента С3 с образованием фрагментов С3b и С3а и запуском последующих реакций, вплоть до активации фрагментов С7, С8 и С9.

Бета-глюкозаминидаза – разрушает глюкозамины основного внеклеточного вещества соединительной ткани, повышая проницаемость межклеточной матрицы.

Хемотаксические факторы нейтрофилов и эозинофилов способствуют эмиграции полиморфноядерных лейкоцитов из сосудов в очаг воспаления, где они выполняют свои специфические функции фагоцитоза и детоксикации.

Перечисленные клеточные медиаторы являются предсуществующими, синтезированными заранее и депонированными во внутриклеточных гранулах. Они выделяются в активной форме в момент воздействия патогенного фактора (путем экзоцитоза с дегрануляцией клеток). Другие клеточные медиаторы синтезируются мастоцитами и базофилами непосредственно при стимуляции их патогенным фактором или продуктами клеточной альтерации. К ним относятся простагландины, лейкотриены и интерлейкины.

Механизм синтеза эти веществ состоит в следующем. В клеточной мембране в составе мембранных фосфолипидов находится серия производных полиненасыщенных жирных кислот (в особенности арахидоновой кислоты), называемых эйкозаноидами. Они представляют «первичную материю» для синтеза БАВ. При этом липолитические энзимы (фосфолипаза) отщепляют из глицерофосфолипидов клеточной мембраны арахидоновую кислоту, для которой далее возможны два пути метаболизации: под воздействием 1) циклооксигеназы и 2) 5-липооксигеназы.

Циклооксигеназа – мембранный фермент, который синтезирует из арахидоновой кислоты нестабильные эндопероксиды PGG_2 и PGH_2, которые, в свою очередь, превращаются в циклические соединения – простагландины PGE_2, PGD_2, PGF_2-альфа, простациклин PGI_2 и тромбоксаны TxA и TxB (цифрф указывает число двойных связей боковых цепочек).

Биологический эффект простагландинов состоит в модификации равновесия циклических интрацеллюлярных нуклеотидов (вторичных мессенджеров) –цАМФ и цГМФ (циклические аденозин – и гуанозинмонофосфат), причем цАМФ ингибирует, а цГМФ активирует клеточные процессы – клеточный рост, продукцию лимфоцитов, розеткообразование В-лимфоцитов, синтез антител, воздействуют на гладкую мускулатуру, на тромбоциты, лейкоциты. Так, PGE_2, PGD_2, PGF_2 – альфа осуществляют вазодилатацию, PGE_2 и PGF_2-альфа оказывают утеротоническое действие (стимулируют гладкую мускулатутру матки), PGE_2 вызывает бронходилатацию. Под действием тромбоксансинтетазы образуются тромбоксаны – TxA_2 и TxB_2, которые стимулируют агрегацию тромбоцитов, обладают хемотаксическими свойствами, стимулируют фагоцитоз, синтез ДНК, РНК и гексозамина, стимулируют фибробласты. обладают вазо- и бронхоконстрикторным действием. Под действием простациклин-синтетазы происходит синтез простациклина PGI_2, который обладает вазомоторными свойствами, повышает сосудистую проницаемость, стимулирует пролиферацию фибробластов, вызывает гипералгезию, является тромбоцитарным антиагрегантом.

Липооксигеназный путь осуществляется при участии фермента липооксигеназы – цитозольного энзима, который превращает арахидоновую кислоту в гидропероксидные производные. Из гидропероксидных производных образуются лейкотриены (LT) - LTB_4, LTC_4, LTD_4 и другие. Биологические эффекты лейкотриенов различны. Так, LTB_4 обладает хемотаксическими свойствами в отношении полиморфноядерных лейкоцитов; комплекс LTC_4 + LTD_4 представляет собой медленно действующее вещество анафилаксии (SRS–A- *slow reacting substance of anaphylaxis*), которое вызывает бронхоспазм при псевдоаллергических реакциях. Необходимо отметить, что бронхо-констрикторный эффект SRS – А превышает в сотни раз эффект гистамина и PGF_2 – альфа и, кроме того, устойчив к действию антигистаминных препаратов.

Интерлейкины (IL) являются группой цитокинов (TNF-альфа – *tumor necrosis factor*, IL-1, IL-6, IL-8 и т.д.), которые синтезируются мастоцитами, и макрофагами, Т-лимфоцитами, эндотелиальными клетками. Интерлейкин–1 (IL–1) является эндогенным пирогеном, активирует Т-лимфоциты и секрецию «воспалительных лимфокинов», стимулирует продукцию IL-2 Т-хелперами, активирует нейтрофилы, обладает прокоагуляционным действием, повышает аффинность эндотелия к полиморфноядерным лейкоцитам, обеспечивает их миграцию, активирует рост и дифференциацию В-лимфоцитов, является митогеном для фибробластов, активирует остеокласты.

Подытоживая изложенное, отметим важнейшие конечные эффекты медиаторов тучных клеток:

- расширение артериол, капилляров и венул с увеличением притока крови и лейкоцитов в сосуды воспаленного органа;
- увеличение проницаемости сосудистой стенки, что ведет к трансмембранному диапедезу лейкоцитов;
- хемокинез и хемотаксис, которые стимулируют передвижение лейкоцитов и их миграцию в воспалительный очаг;
- агрегация тромбоцитов, гемо- и лимфокоагуляция, гемо- и лимфостаз с затруднением оттока крови и лимфы из очага воспаления, что существенно уменьшает опасность распространения патогенного фактора за ределы очага воспаления;

- иммобилизация и задержка в очаге воспаления эмигрировавших лей- коцитов, где они осуществляют фагоцитоз.
- стимуляция пролиферации клеток мезенхимального происхождения в воспаленной ткани.

Медиаторы, происходящие из *нейтрофилов* - это лизосомальные энзимы и бактерицидные продукты, образованные по кислородзависимому и кислороднезависимому пути, которые осуществляют внутриклеточное уничтожение микробов. К лейкоцитарным лизосомальным ферментам относятся: 1) гликолитические - глюкозаминидаза, галактозидаза, глюкозидаза, глюкуронидаза, фукозидаза, гиалуронидаза, лизоцим, нейраминидаза; 2) протеолитические – ариламидаза, катепсины, коллагеназа, эластазы, гистоназы, химотрипсиноподобный энзим, ренин, активатор плазминогена; 3) липолитические – кислые липазы, холестеролэстераза, глюкоцереброзидаза фосфолипаза А1 и А2, нуклеотидазы (РНК-аза, ДНК-аза); 4) различные – кислая фосфатаза, миелопероксидаза, фосфодиэстеразы.

Кислородзависимые бактерицидные продукты образуются в фагоцитах в процессе активации внутриклеточного восстановления молекулярного кислорода при участии НАДН и НАДФН. Результатом реакции является формирование супероксидного аниона (0_2^-), перекиси водорода (H_2O_2), синглетной формы кислорода ($^{\cdot}0_2$), гидроксильного радикала ($OH^{\cdot}$), галогенатов ($OCL^{\cdot}$). Эти продукты обладают не только бактерицидными свойствами, но и неспецифическим альтеративным действием на клетки.

Из кислороднезависимых бактерицидных продуктов важную роль играют следующие: лизосомальные энзимы; катионные белки, лизоцим, лактоферрин. Лизосомальные энзимы и катионные белки повреждают цитоплазматическую мембрану микроорганизма. Лизоцим (мурамидаза) расщепляет мураминовую кислоту мембраны микробной клетки. Лактоферрин связывает железо, необходимое для жизнедеятельности микроорганизмов, выполняя тем самым бактериостатическое действие.

Медиаторы воспаления, происходящие из *эозинофилов*, представлены как кислородзависимыми продуктами, сходными с таковыми у нейтрофилов, так и специфическими медиаторами. Они включают следующие вещества:

- катионные белки и главный основный протеин (*bazic major protein*) с прямым противопаразитарным действием;
- пероксидаза (разрушает H_2O_2 до H_2O и атомарного кислорода, а в присутствии галогенов образует OCL^-;
- гистаминаза - осуществляет окислительное дезаминирование гистамина;
- арилсульфатаза - инактивирует лейкотриены;
- фосфолипаза D - инактивирует фактор активации тромбоцитов;
- перфорирующее вещество (перфорин) - образует каналы в клеточной мембране, вызывая лизис микробной или паразитарной клетки подобно действию комплекса С5-С9 активированного комплемента;
- рецепторы для С3b, посредством которых эозинофилы фиксируют комплемент, связанный многоклеточными паразитами, высвобождая при этом катионные белки, главный основный протеин и перфорин и, таким образом, уничтожая паразита.

Основным тромбоцитарным медиатором является депонированный в них серотонин, выделяющийся при агрегации. Серотонин представляет собой моноамин, который вызывает спазм артериол и гладкой мускулатуры внутренних органов, повышает проницаемость сосудов.

Лимфоцитарные медиаторы синтезируются лимфоцитами, сенсибилизированными антигеном и называются лимфокинами. К ним относятся

- митогенный фактор, который неспецифически стимулирует пролиферацию лимфоцитов, несенсибилизированных антигеном;
- фактор гиперпроницаемости сосудистой стенки;
- лимфотоксин, обладающий прямым цитотоксическим эффектом;
- хемотаксический фактор, который способствует эмиграции лимфоцитов из сосудистого русла в очаг воспаления;
- фактор, ингибирующий эмиграцию макрофагов, который иммобилизует эмигрировавшие в ткань макрофаги и фиксирует их в воспалительном очаге.

К клеточным медиаторам *диффузной эндокринной системы* (APUD-системы) относятся катехоламины, серотонин, олигопептиды (вещество P, VIP, холецистокинин) и др.

Г у м о р а л ь н ы е м е д и а т о р ы воспаления происходят из жидкостей внутренней среды, где находятся в форме неактивных предшественников.

Система комплемента. В процессе воспаления комплемент может активироваться по альтернативному, неспецифическому пути микроорганизмом (при первом контакте с макроорганизмом) или по классическому, специфическому пути посредством иммунных комплексов (при повторном контакте с иммунизированным макроорганизмом). После активации комплемента образуются БАВ с широким спектром действия - вазогенным, хемотаксическим, активаторы других клеток и БАВ.

При активации системы комплемента образуются следующие БАВ, играющие роль медиаторов воспаления:

- C1q – связывает IgG и IgM в иммунных реакциях, участвуя в специфической активации комплемента по классическому пути;
- C2 – кинин, увеличивает проницаемость сосудов и вызывает отек;
- C3a, C5a – анафилотоксины, дегранулируют мастоциты, высвобождая гистамин и лизосомальные ферменты, вызывают сокращение гладких мышц сосудов, увеличивают сосудистую проницаемость, опсонизируют бактерии;
- C3b – через положительную обратную связь (*feed – back*) активирует комплемент по неспецифическому альтернативному пути, обладает антителозависимой цитотоксичностью, вызывает иммунное прилипание, опсонизацию микроорганизмов; это облегчает фагоцитоз макрофагами, которые имеют на мембране рецепторы к C3; C3b также стимулирует выработку лимфокинов В-лимфоцитами; стабилизирует пропердин;
- C4a - слабый анафилатоксин;
- C4b - вызывает иммунное прилипание и способствует фагоцитозу;
- C5b - опсонизирует грибки, инициирует разрушение мембран паразитарных клеток;
- C6 – ускоряет свертывание крови;
- C5-C8 – активированные фрагменты C5-C8 полимеризуют фрагмент C9 с образованием мембранатакующего комплекса – тубулярных структур, которые встраиваются в мембрану клетки-мишени, образуя трансмембранные поры, проницаемые для ионов и воды, приводя к осмотическому цитолизу.

Особое значение имеет реакция активации комплемента по классическому пути при аутоаллергических реакциях (аутоаллергрческое воспаление), системной красной

волчанке, хроническом гломерулонефрите с отложением иммунных комплексов на базальной мембране почечного клубочка, при сывороточной болезни, иммунных васкулитах и других аллергических болезнях цитотоксического типа.

Контактный фактор Хагемана (XII фактор свертывающей системы крови) активируется при контакте с любой неконгруентной поверхностью, например, с обнаженным коллагеном, эндотелиальной базальной мембраной, иммунными комплексами. Активированный фактор Хагемана, в свою очередь, вызывает три важных эффекта: активирует систему свертывания крови, фибринолитическую систему и кининогенез.

Активация системы свертывания крови приводит, в конечном счете, к образованию тромбина, фибрина и к свертыванию крови.

Фибринолитическая система плазмы крови представлена предшественником плазмина – плазминогеном, который может быть активирован бактериальной стрептокиназой, урокиназой, синтезированной в почках, плазматическим трипсином, тромбином. Физиологическом активатором фибринолиза является фактор Хагемана, образовавшийся в очаге воспаления.

Результатом активации фибринолитической системы является деполимеризация фибрина и разрушение тромба.

Система плазматических кининов включает вещества с малой молекулярной массой (кинины), главный из которых – брадикинин. Существуют две системы кининогенеза – I и II. Первая система представлена плазматическим киногеном I (плазматический альфа-глобулин). Активный фактор Хагемана превращает прекалликреин плазмы в калликренин, который далее превращает брадикининоген в брадикинин. Вторая система кининогенеза представлена кининогеном II сыворотки, активация которого активированным фактором Хагемана способствует образованию брадикинина через систему плазминоген-плазмин. Брадикинин, образующийся в воспалительном очаге, расширяет кровеносные сосуды, увеличивает кровоток, вызывает чувство боли (возможно, посредством серотонина), сокращает гладкую мускулатуру внутренних органов, вызывает системную артериальную гипотензию, ускоряет внешнее дыхание. Кининогенез также может быть инициирован бактериями, поврежденными тканями, особенно при панкреатите с гипертрипсинемией, в поздних стадиях воспаления.

Таким образом, в результате действия патогенного фактора в поврежденной ткани происходит выделение, синтез и активация медиаторов воспаления, которые запускают последующие процессы в очаге воспаления: сосудистые реакции, мезенхимальные клеточные реакции, регенерацию.

15.3.3. Сосудистые реакции в очаге воспаления.

Под действием вышеперечисленных медиаторов в воспалительном очаге последовательно развивается серия сосудистых реакций, которые сменяют друг друга, с максимальмым проявлением в определенные периоды воспалительного процесса. Сосудистые реакции обусловливают другие последующие феномены воспаления - как защитные и репаративные, так и повреждающие. К воспалительным сосудистым реакциям и связанным с ними явлениям относятся: ишемия, артериальная гиперемия, венозная гиперемия, стаз, гиперпроницаемость сосудов, экссудация, внутрисосудистая агрегация клеток крови, тромбоз, лимфостаз, диапедез и эмиграция лейкоцитов.

Ишемия представляет собой кратковременную сосудистую реакцию (иногда

отсутствует), которая возникает непосредственно после воздействия патогенного фактора и является следствием его прямого действия либо высвобождения вазоконстрикторных медиаторов (норадреналина) из разрушенных нервных структур. Из-за короткой продолжительности не имеет существенного значения в эволюции воспаления.

Артериальная гиперемия развивается сразу же после ишемии, она ограничена ареалом воспаленной ткани и имеет большое значение в генезе последующих сосудистых и тканевых реакций. Воспалительная артериальная гиперемия обусловлена медиаторами воспаления (гистамином, анафилатоксинами С3а, С4а, С5а, брадикинином, серотонином, простагландином PGE_2).

Проявления воспалительной артериальной гиперемии сходны с таковыми при других формах артериальной гиперемии, и состоят в чрезмерном кровенаполнеиии артериол, капилляров и венул воспаленной ткани, увеличении притока крови к ткани и сопутствующих метаболических изменениях (гипероксигенация ткани, интенсификация метаболизма). Внешние проявления такие же, как и при любой артериальной гиперемии: краснота, повышение местной температуры, увеличение ткани в обьеме.

Биологическое значение воспалительной артериальной гиперемии преимущественно благоприятное. Возросший приток крови обеспечивает воспаленной ткани оптимальные трофические условия, что повышает резистентность к действию патогенного фактора и создает условия для репаративных процессов.

Другой благоприятный эффект артериальной гиперемии – это усиленный приток вместе с кровью и скопление в сосудах воспаленной ткани лейкоцитов крови. Впоследствии лейкоциты способствует высвобождению медиаторов воспаления, фагоцитозу, клеточной инфильтрации, пролиферации и регенерации.

Наряду с положительнми эффектами, артериальная гиперемия может иметь и нежелательные последствия, выражающиеся кровотечениями из расширенных сосудов, распространением из воспаленного очага БАВ и токсических веществ с генерализованными эффектами, распространением (диссеминацией) патогенного агента и появлением вторичных (метастатических) очагов воспаления.

Наряду со сходством с другими формами, воспалительная артериальная гиперемия имеет и определенные специфические черты. К ним относится её паралитический характер (сосуды не реагируют на действие вазоконстрикторов), а также её персистирующий характер, устойчивое длительное течение (из-за непрерывного образования медиаторов, сосуды постоянно находятся в состоянии диллятации). Ареактивность кровеносных сосудов к вазоконстрикторным стимулам обусловлена также тканевым ацидозом и избытком ионов калия. Третья особенность состоит в том, что артериальная воспалительная гиперемия сопровождается повышением сопротивления кровотоку и гиперпроницаемостью сосудистой стенки. Повышение сосудистого сопротивления в очаге воспаления обьясняется гемоконцентрацией и повышением вязкости крови из-за экстравазации (экссудации) внутрисосудистой жидкости, нарушения микроциркуляции, вызванного адгезией и агрегацией клеток крови, реологическими нарушениями, тромбозом, набуханием эндотелия и его шероховатостью эндотелия – все это суживает просвет сосуда, механическое давлени в ткани повышается (из-за отека) со сдавлением кровеносных сосудов - капилляров, венул. Все перечисленные факторы ведут к прогрессирующему замедлению гемоциркуляции еще на этапе артериальной гиперемии.

Гиперпроницаемость сосудов микроциркуляторного модуля (артериолы, капилляры, венулы) является характерной чертой воспалительной артериальной гиперемии и присутствует от начала и до разрешения процесса. Причина этого феномена – действие воспалительных медиаторов. Механизм состоит в активации сократительного аппарата эндотелиоцитов, в результате чего они округляются (сферизация эндотелиоцитов), межэндотелиальные щели расширяются, в результате чего происходит усиленная фильтрация внутрисосудистой жидкости и макромолекулярных веществ, транспорт внутрисосудистой жидкости в интерстиций путем пиноцитоза и образования везикул. Необходимо отметить, что на протяжении воспаления базальная мембрана сосудистой стенки сохраняет целостность.

Таким образом, реакция эндотелиоцитов состоит в тройном эффекте: гиперпроницаемость сосудов и экстравазация жидкости через межклеточные промежутки, экстравазация жидкости путем трансэндотелиального транспорта (пиноцитоз, везикуляция) и 3замедление тока крови. Реакции сосудистого эндотелия присутствуют на всем протяжении воспалительного процесса.

Значение воспалительной артериальной гиперемии заключается в гиперперфузии воспаленного органа, увеличенном притоке питательных веществ и кислорода с одновременной удалением от тканей катаболитов, а также продуктов клеточной дезинтеграции и жизнедеятельности микробов. Особое значение имеет приток с кровью большого количества лейкоцитов, которые впоследствии эмигрируют в воспалительный очаг.

Венозная гиперемия при воспалении возникает как результат эволюции артериальной гиперемии. Причинами трансформации артериальной гиперемии в венозную являются следующие факторы:

- эндотелиальные – сферизация эндотелиоцитов с сужением просвета сосуда, шероховатость эндотелия, снижение его отрицательного заряда, что способствует прилипанию клеток крови;

- плазматические факторы, которые являются результатом экстравазации жидкости - гемоконцентрация и увеличение гематокрита, повышение вязкости крови и сопротивления току крови;

- реологические факторы – под действием медиаторов воспаления (тромбоксанов) происходит агрегация тромбоцитов и эритроцитов, свертывание крови и тромбоз (действие активированного фактора Хагемана);

- экстраваскулярные факторы – отечность ткани (как результат выхода жидкости из сосудистого русла), компрессия кровеносных и лимфатических сосудов, что вызывает гемостаз и лимфостаз.

Проявлениями венозной гиперемии являются затруднение оттока крови, переполнение вен кровью, замедление кровотока, гипоксия, угнетение окислительных и усиление анаэробных процессов, гипотрофия тканей, снижение защитного и репаративного потенциала ткани, гиперкапния, метаболический ацидоз, отек.

Престаз и стаз крови являются результатом эволюции венозной гиперемии и имеют смешанный патогенез – венозный стаз и капиллярный стаз. На этапе престаза наблюдается пульсирующее и маятникообразное движение крови в капиллярах, а во время стаза – остановка гемоциркуляции в капиллярах, посткапиллярах и венулах. Стаз, продолжающийся длительное время, вызывает внутрисосудистую агрегацию

клеток крови, тромбоз, микрокровотечения, метаболические нарушения, вызванные гипоксией и ацидозом, а также клеточные повреждения, дистрофию и некроз.

Биологическое значение венозной гиперемии, престаза и стаза состоит в создании необходимых условий для выхода из сосуда и накопления в воспалительном очаге БАВ и клеток крови. Наряду с этим, гемостаз и лимфостаз уменьшают дренаж по гематогенному пути и, таким образом, изолируют воспалительный очаг, предупреждая его генерализацию. Неблагоприятными последствиями являются ухудшение трофики клеток ткани, прогрессирование вторичной альтерации.

Внутрисосудистая агрегация клеток крови инициируется тромбоксанами, которые способствуют агрегации тромбоцитов; физико-химическими изменениями тромбоцитов и эритроцитов (адсорбция молекул белков на мембране клеток); уменьшением отрицательного заряда клеток, вызванным уменьшением соотношения альбумины \глобулины в плазме крови; гемоконцентрацией; замедлением кровотока. Впоследствии, ухудшение реологических свойств крови способствует еще большему нарушению кровообращения.

Внутрисосудистому тромбозу благоприятствует внутрисосудистая агрегация эритроцитов, а инициируется непосредственно агрегацией тромбоцитов и активацией фактора Хагемана или активацией системы комплемента. Последствиями тромбоза являются необратимые нарушения микроциркуляции (стаз) с метаболическими и трофическими эффектами, которые приводят к некрозу ткани, питаемой обтурированным сосудом.

Лимфостаз обусловлен механическим сдавлением лимфатических сосудов, блокированием дренажа лимфы и внутрисосудистолй коагуляцией лимфы – процесс, идентичный свертыванию крови. Так же как и гемостаз, лимфостаз, наряду с негативными эффектами, имеет и положительное биологическое значение – блокирование оттока лимфы из воспаленной ткани, предупреждение диссеминирования патогенного агента из очага воспаления по всему организму.

Конечными эффектами сосудистых реакций являются следующие: 1) накопление в воспалительном очаге клеток мезенхимального происхождения с защитной, трофической и репаративной функциями; 2) отграничение воспалительного процесса и 3) снижение риска диссеминирования патогенного фактора.

15.3.4. Экссудация в очаге воспаления.

Экссудация (воспалительный отек) представляет собой выход жидкости из сосудистого русла в интерстициальное пространство или серозные полости.

Экссудации способствуют следующие факторы:

1) повышение гидростатического давления крови в капиллярах, посткапиллярах и венулах как результат венозной гиперемии и стаза, что ведет к интенсификации процессов фильтрации в проксимальном отделе и затруднению резорбции (интраваазации) межклеточной жидкости в дистальном отделе микроциркуляции;

2) лимфостаз с задержкой избытка жидкости в интерстиции (отек);

3) гиперпроницаемость сосудистой стенки, приводящая к пассивному пассажу и трансэндотелиальному транспорту жидкости путем пиноцитоза и везикуляции, выходу из сосуда макромолекулярных веществ и параллельному транспорту воды;

4) гиперонкия интерстициального пространства, вызванная белками и фрагментами полимерных веществ, вышедшими из сосуда;

5) гиперосмия интерстициального пространства, обусловленная увеличением концентрации микромолекулярных веществ в интерстициальной жидкости;

6) увеличение гидрофильных свойств межклеточного коллоида (особенно глюкозоаминогликонов) в результате тканевого ацидоза.

Состав экссудата зависит от особенностей патогенного фактора и степени повреждения сосудистой стенки. Так, в норме в обменных микрососудах сосудах (капиллярах) имеет место два параллельных процесса - фильтрация внутрисосудистой жидкости (экстравазация) и резорбция интерстициальной жидкости (интравазация). Необходимо отметить, что оба процесса протекают с небольшим преобладанием фильтрации по отношению к резорбции; разницу обьемов составляет лимфа, которая оттекает по лимфатическим сосудам. При простой (невоспалительной) венозной гиперемии имеет место лишь значительное преобладание фильтрации над реабсорбцией – возникает транссудация, без существенного повреждения сосудов, поэтому состав *транссудата* остается примерно таким же, как и состав межклеточной жидкости в обычных условиях.

При воспалительной гиперемии состав экстравазата, называемого *экссудатом*, отличается от транссудата следующими признаками:

- содержит более 2% белков с большой молекулярной массой (глобулины, фибриноген);

- содержит клетки (эритроциты, тромбоциты, лейкоциты);

- в случае инфекционного воспаления экссудат является септическим – содержит патогенные микробы и продукты их жизнедеятельности (токсины, ферменты, антигены).

В зависимости от состава экссудата различается несколько его видов: серозный, фибринозный, геморрагический, гнойный, гнилостный.

Серозный экссудат содержит до 3% белков с малой молекулярной массой (в основном, альбумины), немного нейтрофилов. Это определяет физические свойства экссудата – малую вязкость (жидкая, водянистая консистенция), жидкость практически прозрачна. Часто встречается при воспалении серозных оболочек (перитонит, перикардит, плеврит), откуда и происходит название.

Фибринозный экссудат содержит белки с высокой молекулярной массой (глобулины и фибриноген); фибриноген трансформируется в фибрин, что вызывает свертывание экссудата, который имеет желатинозную консистенцию, фиксируется на тканевых структурах, препятствует нормальному дренажу (например, фибринозный слипчивый перикардит).

Геморрагический экссудат образуется при чрезмерном увеличении проницаемости сосудов, содержит эритроциты, вышедшие из сосудов путем диапедеза, что и придает экссудату характерные свойства.

Гнойный экссудат содержит большое количество погибших нейтрофилов, которые осуществили фагоцитоз (гнойные тельца), большое количество погибших и живых микроорганизмов, продукты их жизнедеятельности (эндо- и экзотоксины, антигены), продукты дезорганизации собственной поврежденной ткани (лизосомальные ферменты, ионы калия, водорода) и др.

Биологическое значение экссудата не является однозначным: с одной стороны, экссудат содержит медиаторы, которые поддерживают воспаление, специфические и

неспецифические факторы защиты (антитела, фагоциты, сенсибилизированные лимфоциты, комплемент, лизоцим). С другой стороны, в экссудате присутствуют протеолитические энзимы, фрагменты активированного комплемента, фактор Хагемана, которые вызывают вторичную альтерацию тканей.

15.3.5. Эмиграция лейкоцитов в очаге воспаления. Фагоцитоз.

Эмиграция лейкоцитов представляет собой процесс их выхода из сосудистого русла в интерстициальное пространство. Этот феномен не является специфическим только для воспаления, а представляет собой физиологический процесс рециркуляции лимфоцитов, с целью выполнения своих защитных функций. Физиологически, в здоровых тканях, рециркуляция лейкоцитов осуществляется по следующей схеме: просвет кровеносных сосудов – интерстиций - лимфа и лимфоузлы – кровеносные сосуды. При воспалении эмигрировавшие клетки задерживаются в интерстиции воспаленной ткани, где накапливаются в значительном количестве и выполняют свои специфические функции. Следовательно, при воспалении имеет место не только миграция лейкоцитов, но и их фиксация в интерстиции с последующей активацией. Эти реакции реализуются при участии различных специфических механизмов. Хемотаксис (*chemei* - химия, *taxis* – тропизм) – это движущая сила, которая обеспечивает эмиграцию лейкоцитов крови и их перемещение в очаге воспаления. Причиной эмиграции лейкоцитов из сосудистого русла в интерстиций являются медиаторы из воспалительного очага – хемотаксические вещества клеточной, гуморальной и микробной природы.

К клеточным хемотаксическим веществам относятся: хемотаксические факторы нейтрофилов и эозинофилов, высвобождаемые из мастоцитов, гистамин, лизосомальные ферменты, лимфокины, гликоген, высвобождаемый из нейтрофилов, простагландины, тромбоксаны, лейкотриены, катионные белки, цитокины (фактор некроза опухолей – TNF, интерлейкины).

Гуморальные хемотоксические вещества представлены фрагментами активированного комплемента C3a, C4a, C5a, плазмином, фибринопептидами D и E, аминокислотами.

Наиболее хорошо изучен процесс миграции нейтрофилов, который осуществляется в несколько последовательных этапов.

Эмиграция лейкоцитов начинается с их краевого стояния; при этом из осевого потока крови нейтрофилы перемещаются к сосудистой стенке, занимая маргинальное, пристеночное положение. Перемещенные клетки прилипают к эндотелию сосуда благодаря изменению адгезивных свойств эндотелия за счет многочисленных факторов: 1) экспрессии на поверхности мембраны эндотелиоцитов адгезивных молекул (P- и E–селектины и ICAM - *intercell adheion molecule*); 2) гиперпродукции межклеточного цементирующего вещества; 3) отложения на эндотелии клейкого слоя фибрина; 4) изменения мукополисахаридов сосудистой стенки и уменьшения её электроотрицательности в результате выхода мастоцитарного гепарина; 6) экспрессии молекул адгезии с увеличением адгезивности нейтрофилов. Прилипание осуществляется с образованием кальцевых мостиков. В дальнейшем, лейкоциты взаимодействуют с эндотелием и образуют псевдоподии, которые проникают в межэндотелиальные щели, образованные ранее за счет сферизации эндотелиоцитов, и достигают, таким образом, базальной мембраны сосудистой стенки.

Механизм пенетрации базальной мембраны состоит в том, что лейкоциты секретируют ферменты (гиалуронидаза, коллагеназа, эластаза), которые переводят основное вещество изостояния геля в состояние коллоидного раствора, разрушают коллаген и эластические волокна, образуя бреши, через которые лейкоциты проходят базальную мембрану.

Набухание и «разжижение» эндотелия, вызванные лейкоцитами, способствуют выходу из сосудистого русла и других клеток крови, например эритроцитов.

Лейкоцит, вышедший из сосуда в интерстиций, активно перемещается в центр воспалительного очага под действием хемокинетических и хемотаксических веществ. В процессе воспаления наблюдается определенная последовательность в миграции лейкоцитов: гранулоциты – моноциты – лимфоциты. Эмиграция лейкоцитов представляет собой селективный процесс, зависящий от природы и концентрации хемоатрактантов в воспалительном очаге и от степени экспрессии на мембране лейкоцитов рецепторов для соответствующих хемоаттрактантов. По этой причине клеточный состав экссудата неодинаков во всех случаях воспаления, т.к. он зависит от специфики патогенного фактора и характера воспаления. Так, при воспалении, вызванном кокками, эмигрируют преимущественно нейтрофилы, образуя гной (например, гнойное воспаление, вызванное пиогенными кокками). Паразитарные инвазии характеризуются преимущественной миграцией эозинофилов, которые обеспечивают неспецифический антипаразитарный иммунитет. При хронических инфекциях, вызванных патогенными агентами, содержащими тимус-зависимые антигены, которые способны размножаться внутри макрофагов, преимущественно эмигрируют лимфоциты и моноциты – эффекторы клеточной иммунной реакции (например, при туберкулезе, бруцеллезе).

Лейкоциты, мигрировавшие в воспалительный очаг, осуществляют здесь неспецифическую защиту, фагоцитоз, специфические иммунные реакции.

Фагоцитоз представляет собой процесс захвата и внутриклеточного переваривания чужеродных частиц. Он осуществляется двумя классами лейкоцитов. Полиморфноядерные нейтрофильные лейкоциты фагоцитируют микроорганизмы, а эозинофилы - комплекс антиген-антитело. Эти клетки называются также микрофагами. Мононуклеарные лейкоциты (макрофаи) фагоцитируют бактерии и простейших, способных выживать в макрофагах.

При первом контакте с микроорганизмом происходит естественный, натуральный фагоцитоз, неспецифический фагоцитоз путем взаимодействия антигенов на поверхности микроорганизма с рецепторами на мембране фагоцита, что и инициирует захват патогенного агента. Параллельно с внутриклеточным перевариванием гетерогенных антигенов, происходит развертывание специфических иммунных реакций против инфекционного агента – как гуморального типа (синтез специфических антител), так и клеточного типа (сенсибилизация лимфоцитов).

При повторном проникновении того же микроорганизма в макроорганизм, который уже обладает специфическим гуморальным иммунитетом, микроорганизм фиксирует на своей мембране специфические антитела (например, IgG), а комплекс антиген-антитело фиксирует и активирует комплемент с образованием активного фактора C3b. Этот процесс называется опсонизацией микроорганизма. Комплекс, состоящий из микроорганизма, антитела и C3b, связывается с рецепторами для Fc и C3b на мембране макрофагов и фагоцитируется ими. Таким образом опсонизация облегчает процесс фагоцитоза.

Процесс фагоцитоза проходит в несколько стадий, каждая из которых характеризуется специфическими и неспецифическими механизмами: приближение, прилипание (адгезия), поглощение, внутриклеточное переваривание и экзоцитоз (удаление непереваренных остатков). Сближение фагоцита с обьектом фагоцитоза осуществляется неспецифическим хемокинезом и специфическим хемотаксисом (хемотаксические факторы нейтрофилов и эозинофилов, активированный комплемент, гистамин, эндотоксины). Специфическое действие хемотаксических веществ состоит в уменьшении поверхностного натяжения части мембраны фагоцита, ориентированной к микроорганизму (где концентрация хемотаксических веществ выше), в активации актина и миозина цитоплазмы фагоцита, что инициирует его активное перемещение.

Адгезия (прилипание) микроорганизма к мембране фагоцита осуществляется на основе как неспецифических механизмов (накопление положительно заряженных ионов в воспалительном очаге, увеличение гидрофильности клеточных коллоидов), так и специфических (взаимодействие микроорганизма опсонизированного специфическими антителами и активированным комплементом с соответствующими рецепторами на мембране фагоцита).

Адгезия активирует мембрану фагоцита, а, впоследствии, и актин-миозиновую систему, что способствует формированию псевдоподий. Последовательное взаимодействие рецепторов мембраны фагоцита с антигенами мембраны микроорганизма приводит к его обволакиванию и погружению в цитоплазму фагоцита с образованием фагосомы – фагоцитированной частицы, заключенной в фрагмент мембраны фагоцита. Внутри цитоплазмы фагоцита фагосома сливается с лизосомами фагоцита, формируя новую структуру – фаголизосому. В полости фаголизосомы патогенный агент разрушается при участии кислородзависимых (O_2^- OH^-, Cl^-, OCl^-) либо кислороднезависимых механизмов (катионные белки, лизоцим, протеолитические ферменты).

По окончании этого этапа непереваренные фрагменты микроорганизма удаляются из клетки экзоцитозом.

При хронических специфических инфекциях (например, при туберкулезе) воспаление носит иммунный характер и сопровождается пролиферацией мезенхимальных структур с образованием гранулемы, которая имеет длительное рецидивирующее развитие. При этих формах воспаления в воспалительный очаг мигрируют и затем накапливаются макрофаги, которые осуществляют фагоцитоз, и Т-лимфоциты. Присутствие Т-лимфоцитов иммет двойнй эффект. При первом контакте они осуществляют прямое цитотоксическое действие на микроорганизм или на макрофаги, которые захватили микроорганизмы посредством лимфотоксинов и лизосомальных ферментов.

При повторном контакте с тем же микроорганизмом сенсибилизированные Т-лимфоциты обеспечивают специфические защитные реакции – клеточный иммунитет.

При воспалении, вызванном паразитами больших размеров, которые не могут быть фагоцитированы, происходит присоединение и активирование комплемента по альтернативному пути с образованием активного фрагмента комплемента C3b - опсонизация паразита. Это приводит к эмиграции эозинофилов, которые содержат на своей мембране рецепторы для фрагмента C3b и, таким образом, фиксируются на поверхности опсонизированного паразита. Впоследствии эозинофилы разрушают паразит посредством перфорина (белка, сходного с перфорином натуральных киллеров

(NK) и с полиеризированным фрагментом C9 комплемента) либо кислородзависимых механизмов.

15.4. Пролиферация и регенерация в очаге воспаления.

Третий этап воспалительного процесса включает пролиферацию и восстановление целостности воспаленных структур путем регенерации.

Пролиферация представляет собой размножение и накопление в воспалительном очаге клеток мезенхимального происхождения. Пролиферация осуществляется из нескольких клеточных источников. Одним из источников являются гемопоэтические стволовые клетки, которые мигрируют из крови в очаг воспаления и здесь дают начало большому количеству моноцитов, которые фагоцитируют не только микроорганизмы, но и собственное погибшие клетки. Другой источник – это клетки, мигрировавшие из сосудистого русла – моноциты, Т- и В-лимфоциты, плазмоциты. Кроме того, одновременно в воспалительном очаге пролиферируют местные фибробласты и камбиальные эпителиальные клетки. Фибробласты в воспалительном очаге синтезируют глюкозаминогликаны основного вещества, образуют волокна соединительной ткани (коллагеновые и эластические), а впоследствии превращаются в фиброциты, формируя, таким образом, соединительную ткань.

Регуляция пролиферации осуществляется специальными веществами - кейлонами (гликопротеиды с молекулярной массой ок. 40 000, которые синтзируются зрелыми эпителиальными клетками). Функция кейлонов состоит в ингибиции клеточного митоза. Функционирование регуляторной системы кейлонов осуществляется путем ауторегуляции по механизму *feed – back*. В случае, когда повреждение уменьшает количество зрелых клеток в воспалительном очаге (структурный дефицит) уменьшается соответственно и количество синтезированных ими кейлонов, что деблокирует клеточный митоз, иницируя воспалительную пролиферацию. Концентрация кейлонов возрастает пропорционально количеству клеток, которых их синтезируют. При восстановлении нормальной клеточной популяции (структурный гомеостаз) кейлоны инактивируют ферменты, участвующие в редупликации ДНК, и митоз ингибируется.

Таким образом, пролиферация в очаге воспаления носит защитный характер и, по завершении процесса, избыток пролиферировавшей ткани постепенно утрачивает целесообразность и устраняется

Регенерация – это процесс восстановления целостности поврежденных структур в воспалительном очаге. Регенерация находится в прямой зависимости от степени деструкции и от регенеративных возможностей воспаленного органа. В этих условиях регенерация может быть полной и неполной.

В органах с большим регенераторным потенциалом происходит полное восстановление поврежденных структур органа (как специфических, так и неспецифических) – полная регенерация, *реституция*.

В органах со ограниченным регенеративным потенциалом, особенно при больших обьемах разрушения, полное восстановление повреж-денных структур специфической тканью невозможно. В этих условиях структурный дефицит замещается неспецифической соединительной тканью. Такая регенерация называется неполной регенерацией, *субституцией*, склерозом.

15.5. Взаимоотношения между воспалительным процессом и реактивностью организма.

Вопреки факту, что воспалительный процесс локализуется в определенных органах, сго интенсивность и развитие зависят не только от особенностей патогенного фактора, обьема и характера повреждения, но также и от реактивности организма.

Общая реактивность организма и, опосредованно, интенсивность воспалительного процесса, модулируется многими системами организма, и, в первую очередь, ЦНС и гормонами эндокринных желез. Влияние на воспалительный процесс может быть стимулирующим (провоспалительным) и ингибирующим (противовоспалительным). Мощными модуляторами воспаления являются нейротрансмиттеры, гормоны, медиаторы иммунной системы, соединительная ткань, некоторые метаболиты и др. Эти факторы предопределяют количественный характер воспаления.

Нервные и эндокринные факторы влияют на многие реакции воспалительного процесса – на сосудистые реакции, экссудацию, эмиграцию, пролиферацию, регенерацию. К нервным структурам с установленным влиянием на воспаление относится вегетативная нгервная система. Так, вегетативные эффекты на уровне тканевых и сосудистых структур влияют и на воспалительный процесс, Например, симпатическая вазоконстрикция ослябляет сосудистые реакции в воспалительном очаге. Так как конечными эффекторами воспаления являются микрососуды, лейкоциты, мезенхимальные структуры, специфические ткани, восприимчивые к действию медиаторов, то интенсивность ответа будет зависеть от видовой и индивидуальной реактивности (раса, пол, возраст).

Эндокринные влияния на воспалительный процесс носят провоспалительный (минералокортикоиды) или противовоспалительный характер (глюкокортикоиды).

Адекватная воспалительная реакция соответствует этиологическому фактору как количественно, так и качественно. Это означает, что интенсивность воспалительной реакции соответствует силе провоцирующего фактора и обьему вызыванных им повреждений. Вместе с тем она зависит от видовой и индивидуальной реактивности, от морфо-физиологических особенностей органа, в котором развивается воспаление.

Адекватная воспалительная реакция носит оптимальный защитный характер, который, наряду с неизбежным повреждением, содержит и физиологические реакции, направленные на удаление из организма патогенного фактора, на восстановление целостности поврежденных структур и нарушенного функционального гомеостаза. В ходе эволюции выживали организмы, способные ответить на агрессию воспалительной реакцией, адекватной патогенному фактору, достаточной для его уничтожения и восстановления гомеостаза. Такая воспалительная реакция, которая количественно и качественно соответствует патогенному фактору, называется *нормоэргическим* воспалением. С некоторыми индивидуальными колебаниями, определяемыми полом, возрастом, наследственностью, конституцией, она характерна для большинства представителей каждого биологического вида.

Воспалительная реакция, неадекватная этиологическому фактору количественно проявляется либо недостаточностью (или отсутствием) воспалительной реакции на действие повреждающего фактора, либо её избыточным характером, который превышает силу раздражителя и объем повреждения.

Воспалительная реакция, которая по интенсивности меньше силы патогенного фактора и обьема повреждения называется *гипоергической*. Она протекает медленно, долго, часто переходит в хроническую форму, с преобладанием альтерации, с тенденцией к генерализации (диссеминирование, септицемия), недостаточна для преодоления агрессии и для восстановления структурного гомеостаза.

Воспалительная реакция чрезмерной интенсивности называется *гиперергической*. Она встречается при гиперчувствительности (аллергии) и проявляется чрезмерной выраженностью всех воспалительных реакций (альтерации, сосудистых реакций, экссудации), которые превышают необходимые пределы защиты. Гиперергическое воспаление превращается в повреждающий фактор и само являются причиной массивной вторичной альтерации с нежелательными, иногда летальными, последствиями для организма.

Задачей практической медицины в отношении неадекватного воспалительного процесса является доведение его до адекватной формы (нормоергического) путем стимуляции воспалительного процесса в случае гипоергии и уменьшения его интенсивности в случае гиперергии. С этой целью были разработаны как провоспалительные, так и противовоспалительные средства, способные искусственно модулировать воспалительную реакцию, приводить её в соответствии с характером и обьемом повреждения и придать ей адекватный характер. Эти средства являются как натуральными, так и синтезированными.

К противовоспалительным средствам относятся антиэнзимы (антитрипсин), антимедиаторы (холиноблокаторы, антигистаминнные средства, антисеротонины), вазоконстрикторы, стабилизаторы мастоцитов (хромогликаты), иммуносупрессоры, глюкокортикоидные гормоны, противовоспалительные нестероидные средства – ингибиторы циклооксигеназы (аспирин), блокаторы лейкотриеновых рецепторов (зафирлукаст). Механизм действия модуляторов воспаления заключается в регуляции активности медиаторов воспаления. Так, аспирин и противовоспалительные нестероидные средства (НСПВС) ингибируют циклооксигеназный путь и синтез простагландинов и, таким образом, уменьшают воспалительный процесс, успокаивают боль и снижают повышенную температуру тела, ингибируют агрегацию тромбоцитов, предупреждают образование TxA_2. Противовоспалительный эффект глюкокортикоидов выражается в ингибировании фосфолипазы A_2 и замедлении синтеза эйкозаноидов. Так, уже через 4 часа после воздействия в эксперименте мощного флогогенного агента (карагенина) в воспалительном экссудате были выделены PGE2, PGF1, PGF2 – альфа.

Необходимо отметить, что противовоспалительные средства раздражают слизистую желудка, вплоть до ульцерогенного эффекта. Это обьясняется тем, что в организме существуют два фермента, которые участвуют в синтезе простагландинов: простагландинсинтетаза-1 (которая синтезирует простагландины, защищающие слизистую оболочку желудка от агрессивного действия соляной кислоты) и простагландинсинтетаза-2, которая синтезирует простагландины с флогогенным, пирогенным и болевым эффектами. Аспирин, наряду с ингибированием синтеза провоспалительных, ингибирует и синтез простагландинов с защитным эффектом.

Провоспалительное действие оказывают стимуляция специфическими антигенами, иммуностимуляторами, пирогенами (вызывают повышение температуры тела – искусственную лихорадку).

15.6. Общие изменения в организме при воспалении.

Как и любой патологический процесс, воспаление включает местные и общие изменения. Можно утверждать, что воспаление – это преимущественно местный патологический процесс в сочетании с общими изменениями в организме. Общие изменения в организме в случае воспаления развиваются посредством типовых механизмов генерализации - нейрорефлекторного, лимфогенного, гематогенного, непосредственным контактом, а также посркдством потери функции воспаленного органа.

Комплекс общих реакций, развивающихся при воспалительном процессе, обозначается как *реакция острой фазы*. Наряду с этим, воспалительный процесс вызывает изменения в иммунной системе, запуская гуморальные и клеточные иммунные реакции, гиперчувствительность немедленного или замедленного типа, аутоиммунные процессы.

Боль, которая постоянно сопровождает воспаление, вызывает психо-эмоциональный стресс со всем спектром нейро-вегетативных, эндокринных и метаболических реакций.

Микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности, вещества из состава микроорганизмов (первичные экзогенные пирогены), продукты клеточного повреждения (первичные эндогенные пирогены) вызывают лихорадку.

Медиаторы воспаления способствуют развитию лейкоцитоза (или лейкопении), изменениям спектра плазматических белков (с преобладанием фракции глобулинов, особенно гамма-глобулинов), диссеминации микроорганизмов с септицемией, появлению вторичных метастатических воспалительных очагов в органах, удаленных от первичного очага, нарушениям свертывания крови (ДВС-синдром), развитию эндотоксинового шока и т.д.

Нарушение функций воспаленного органа (*functio laesa*) провоцирует гомеостатические нарушения, которые вовлекают в процесс различные компенсаторные реакции со стороны других неповрежденных органов и систем.

Таким образом, общие реакции организма синергичны местному воспалительному процессу и преследуют общую цель – устранение патогенного фактора и восстановление гомеостаза. Иногда они имеет негативные для организма последствия (аллергические и аутоиммунные реакции, эндотоксиновый шок, ДВС-синдром).

16. АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

16.1. Общая характеристика аллергических реакций.

Аллергия (гиперчувствительность) – это повышенная, качественно измененная чувствительность и реактивность организма на действие веществ антигенной и гаптеновой природы, в основе которой лежат иммунологические реакции в сочетании с клеточными повреждениями, воспалением и некрозом. Таким образом, аллергические реакции, хотя и имеют в своей основе физиологические иммунологические механизмы, представляют собой патологические процессы с неблагоприятными проявлениями и последствиями для организма.

В патогенезе аллергических процессов лежат два типа иммунологических реакций - гуморальные и клеточные. Аллергические реакции, имеющие в основе иммунные реакции гуморального типа, относятся к гиперчувствительности немедленного типа; аллергические реакции, в основе которых лежат клеточные иммунные реакции, относятся к гиперчувствительности замедленного типа.

Поскольку, как иммунные, так и аллергические реакции имеют общий патогенетический субстрат, в оценке биологической сущности аллергических реакций возникают определённые трудности. В плане отличия иммунологических и аллергических реакций придерживаются определенной концепции. Реакции организма, вызванные чужеродным антигеном и направленные на восстановление антигенного гомеостаза организма, качественно и количественно адекватные антигену и имеющие защитный характер, называются иммунными реакциями. Реакции, схожие с иммунными, но количественно неадекватные антигену (гиперергия), которые превышают допустимые меры зашиты организма и ведут к клеточным повреждениям, воспалению называется аллергическими реакциями. Подытоживая, можно сказать, что аллергические реакции представляют собой иммунные реакции, которые вызывают клеточные повреждения, воспаление и некроз.

16.2. Этиология аллергии. Характеристика аллергенов.

Вещества антигенной и гаптеновой природы, которые вызывают аллергические реакции, называются аллергенами. Аллергены представляют собой те же антигены, но вызывают они не физиологические иммунные реакции, а патологические аллергические реакции. Поэтому все общие свойства антигенов присущи в большой степени и аллергенам.

Классификация аллергенов производится по их происхождению, по химическому составу, по пути проникновения в организм.

В зависимости от происхождения антигены делятся на следующие группы:

а) экзогенные аллергены - находятся в окружающей среде, откуда и поступают в организм;

б) эндогенные аллергены - вещества, находящиеся в составе организма; эндогенные аллергены называются еще аутоаллергенами.

Экзогенные аллергены делятся на следующие группы:

1) бытовые;

2) медикаментозные;

3) инфекционные;

4) индустриальные;

5) растительные;

6) паразитарные.

Эндогенные аллергены делятся на следующие группы:

1) нативные натуральные антигены - нормальные компоненты организма, по отношению к которым в процессе онтогенеза организм не выработал иммунологической толерантности;

2) приобретенные неинфекционные аллергены - натуральные антигены, компоненты организма, денатурированные под действием физических, химических факторов или коньюгированные с другими экзогенными веществами;

3) инфекционные аллергены - натуральные антигены, свойственные организму, ассоциированные с микроорганизмами, микробными токсинами и др.

В зависимости от химического состава аллергены могут быть:

а) простыми белками;

б) нуклеопротеидами;

в) полисахаридами;

г) липополисахаридами;

д) простыми органическими веществами;

е) неорганическими веществами;

ж) химическими элементами.

Некоторые из вышеперечисленных аллергенов могут быть полными антигенами, которые сами по себе могут вызывать аллергические реакции, другие являются неполными антигенами (гаптены), вызывающие аллергические реакции только будучи связанными с белками организма, образуя коньюгированные, сложные антигены.

В зависимости от путей попадания в организм антигены делятся наследующие группы:

а) ингаляционные, респираторные аллергены (твёрдые аэрозоли, порошки и др.) – проникают в организм аэрогенным путём вызывают, в первую очередь, аллергические реакции дыхательного аппарата (ринит, бронхиальная астма и др.), но, попадая во внутреннюю среду, могут поражать и другие органы;

б) алиментарные аллергены - компоненты пищи, проникая в организм пероральным (энтеральным) путём, вызывают, в первую очередь, аллергические реакции пищеварительной системы, но, преодолевая кишечный барьер, попадают во внутренние среду и могут поражать и другие органы;

в) контактные аллергены - проникают через покровы (кожу и слизистые), где вызывают местные аллергические реакции (контактный дерматит);

г) инъекционные (парентеральные, ятрогенные аллергены) - вещества, которые вводятся непосредственно во внутреннюю среду организма подкожным, внутримышечным, внутривенным путём, они представляют собой различные средства, применяемые с терапевтической или профилактической целью.

16.3. Патогенез аллергических реакций.

Так как механизмы иммунных и аллергических реакций схожи, обе категории феноменов имеют много общих принципиальных моментов. Основное отличие между ними состоит в том, что аллергические реакции немедленного типа имеют в своей основе гуморальную иммунологическую реактивность, а аллергические реакции замедленного типа основываются на клеточной иммунологической реактивности. Следует отметить, что разделение аллергических реакций на реакции немедленного и замедленного типа формально, феноменологическое, и не отражает их сущности. Более того, аллергические реакции немедленного типа могут быть ранними (латентный период равен нескольким минутам) и поздними (отложенные). Последние проявляются через несколько часов после повторного действия аллергена.

Кумбс и Джелл классифицировали аллергические реакции на следующие типы:

I тип – *анафилактические реакции* – (схема: свободный аллерген + фиксированные антитела); в этих реакциях антитела класса IgE (частично IgG_4), фиксированные на мембране базофилов и мастоцитов, взаимодействуют со свободно циркулирующими в жидкостях организма антигенами (кровь, лимфа, межклеточная жидкость); взаимодействие происходит на мембране мастоцита с его дегрануляцией, а последующие патологические процессы обусловлены биологически активными веществами, выделяемые мастоцитами;

II тип – цитотоксические (цитолитические) реакции (схема: фиксированный аллерген + свободные антитела); в этих реакциях антиген является составной частью клеточной мембраны (например, эритроцитарные изоантигены) или представляет собой лекарственные вещества, фиксированные на мембране эритроцита, лейкоцита, тромбоцита, а антитела (IgG или IgM) свободно циркулируют в жидкостях организма; взаимодействие между антигеном и антителом происходит на поверхности клеток–носителей антигенов, а патологический эффект состоит в разрушении данных клеток (эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов);

III тип – реакции типа феномена Артюса (реакции с циркулирующими иммунными комплексами) – (схема: свободный аллерген + свободные антитела) – в этих реакциях как антиген, так и антитела (IgG или IgM) находятся во взвешенном состоянии в жидкостях организма; их взаимодействие происходит в жидкостях с образованием иммунных комплексов, которые также свободно циркулируют, проникая и повреждая эндотелий и базальную мембрану микрососудов различных органов;

IV тип - аллергические реакции замедленного типа (схема: аллерген + сенсибилизированные Т-лимфоциты) – примерами являются туберкулиновая реакция, реакции отторжения трансплантированного органа; в основе патогенеза лежат клеточные иммунологические реакции – прямое взаимодействие между Т-лимфоцитами, сенсиби-

лизированные аллергенами из состава микобактерий или транспланта; выведение аллергена из организма осуществляется непосредственно эффекторными Т-лимфоцитами;

V тип – реакции стимулирующего типа - (схема: клеточные рецепторы + свободные антирецепторные антитела) – в этих реакциях происходит аутосенсибилизация собственных клеток, вызванная антителами; антигенами являются мембранные рецепторы собственных клеток (например, рецепторы для тиреотропина на мембранах тиреоцитов), а антитела к этим рецепторам свободно циркулируют в жидкостях организма; взаимодействие между ними происходит на мембране клеток-носителей рецепторов, а патологический эффект состоит в активации рецепторов и, в последующем, через систему вторичных внутриклеточных мессенджеров, в активации специфической функции клетки (например, секреция тиреоцитами гормонов щитовидной железы).

В развитии всех аллергических реакций выделяют несколько основных процессов: сенсибилизация, образование медиаторов аллергии, проявление аллергических реакций и гипосенсибилизация.

Сенсибилизация представляет собой повышение чувствительности организма к аллергену от нормальной до чрезмерной (гиперчувствительности).

Образование медиаторов аллергии включает высвобождение медиаторов предварительно синтезированных и депонированных в клетках, активацию неактивных медиаторов и новообразование биологически активных веществ (БАВ) с патогенетическим значением в аллергии.

Проявление реакций обусловлено действием медиаторов аллергии на специфические рецепторы с соответствующими эффектами.

Гипосенсибилизация (более старый термин *десенсибилизация* неверен и клинически нереализуем) представляет собой снижение чувствительности организма к аллергену. Спонтанная гипосенсибилизация может наступить при длительном отсутствии контакта с сенсибилизирующим антигеном. При этом интенсивность аллергических реакций может со временем ослабевать. Гипосенсибилизация может быть индуцирована повторным введением специфического аллергена в высоких дозах. При некоторых аллергических реакциях, например, анафилактических, после клинических проявлений может последовать временное снижение чувствительности, после чего вновь наступает гиперсенсибилизация.

Общий патогенез аллергических реакций немедленного типа (I, II и III типов).

В соответствии с основными патогенетическими механизмами, аллергические реакции проходят несколько стадий, А.Д. Адо (1970) выделяет иммунологическую стадию (или сенсибилизация), патохимическую стадию (образование медиаторов аллергии) и патофизиологическую стадию (клинические проявления). В некоторых аллергических реакциях (например, анафилактических) возможна кратковременная десенсибилизация (гипосенсибилизация) вслед за патоыизиологической стадией, после чего происходит восстановление гиперсенсибилизации.

I. *Иммунологическая стадия* (сенсибилизация) включает следующую последовательность реакций:

1) первичное проникновение экзоаллергена в организм или образование эндоаллергена;

2) взаимодействие аллергена с клетками гистиофагоцитарной системы или с другими антигенпрезентирующими клетками, внутриклеточный процессинг аллергена и предоставление его В- лимфоцитам;

3) активация В-лимфоцитов аллергеном, за которой следует их бласттрансформация, пролиферация лимфобластов и образование иммунологического клона В-лимфоцитов, стимулированных антигеном;

4) дифференцировка В-лимфоцитов в плазмоцитарные клетки, которые синтезируют IgE и IgG_4 (в реакциях I типа) или IgM или IgG (в реакциях II, III и V типов);

5) присоединение синтезированых иммуноглобулинов к Fc-рецепторах базофилов и мастоцитов (в аллергических реакциях I типа) или их свободная циркуляция во внутреней среде организма (кровь, лимфа, цереброспинальная жидкость в аллергических реакциях II, III и V типа).

В аллергических реакциях II типа основой сенсибилизации являются натуральные антитела – например, изогемагглютинины α и β против эритроцитарных изоантигенов А и В, антитела к эритроцитарным изоантигенам D синтезированных при трансфузии эритроцитов, несовместимых по резус-фактору, либо антитела, выработанные к комплексу лейкоцитарных антигенов, ассоциированных с гаптенами- например, с антибиотиками.

Вследствие этих процессов происходит сенсибилизация организма по отношению к соответствущему аллергену, что и определяет более выраженную реакцию при повторном контакте с тем же антигеном. Другими словами, сенсибилизация состоит в увеличении интенсивности реакции к аллергену от нормальной интенсивности (при первичном контакте) до чрезмерной, гиперергии (при повторном контакте). В этом смысле, в аллергических реакциях немедленного типа сенсибилизированный организм отличается от несенсибилизированного только наличием специфичных аллергену иммуноглобулинов, фиксированных на мастоцитах и базофилах, или свободно циркулирующих. Как видно, процесс сенсибилизации аналогичен первичному иммунному ответу.

Сенсибилизация представляет собой латентный период аллергии, так как до повторного контакта с тем же аллергеном, клинически ничем не проявляется. Только посредством серологических реакций могут быть выявлены свободно циркулирующие или фиксированные на базофилах и мастоцитах специфические антитела. Этот латентный период будет длиться до повторного контакта организма с тем же аллергеном, который вызвал сенсибилизацию.

Сенсибилизация подчиняется тем же законам, что и первичная иммунизация: возникает при введении малых доз антигена; зависит от иммунногенности (аллергогенности) аллергена; первые признаки сенсибилизации (специфические антитела) появляются через 4-5 дней после введения сенсибилизирующей дозы, а наибольшая сенсибилизация наступает к 12-14-му дню с последующим снижением её интенсивности. Благодаря иммунологической памяти, максимальная длительность состояния сенсибилизации может быть пожизненной. Так же, как и при иммунизации, интенсивность сенсибилизации может быть увеличена путём повторного введения аллергена, но может быть также уменьшена (гипосенсибилизация) различными методами. Следует отметить, что все методы, которые снижают иммунитет, соответ-

ственно снижают и сенсибилизацию: иммуносупрессия на всех уровнях организации иммунной системы (стволовые клетки, В- и Т-лимфоциты, плазмоциты, истощение антител, извлечение из крови лимфоцитов и др.).

Сенсибилизация, вызванная введением в организм аллергена, называется активной.

Сенсибилизация, наступившая при переливании иммуноглобулинов от активно сенсибилизираванного животного несенсибилизированному животному (который не контактировал с аллергеном), называется пассивной. Пассивная сенсибилизация отличается от активной тем, что она возникает уже через 2-4 часа после переливания Ig (время, необходимое для их фиксации на мастоцитах), удерживается максимум 2-4 месяца (время катаболизации перелитых IgE), не возникает вновь после разрешения (отсутствие иммунологических клеток памяти).

После установления состояния гиперсенсибилизации, иммунологическая стадия аллергических реакций немедленного типа получит дальнейшее развитие лишь при повторном введении того же антигена; до тех пор будет длиться состояние латентности. Следует отметить, что, если на протяжении жизни повторного контакта организма со специфическим антигеном не произойдёт, аллергические реакции никак не будут проявляться клинически.

На этом этапе заканчивается иммунологическая стадия аллергических реакций немедленного типа.

II. *Патохимическая стадия* - высвобождение, активация или синтез химических медиаторов из повреждённых клеток или из клеток, активированных вследствии взаимодействия антиген + антитело.

III. *Патофизиологическая стадия* или стадия клинических проявлений – патофизиологические эффекты, вызванные воздействием медиаторов, образованных в патохимической стадии, на специфические реактивные структуры.

Общий патогенез аллергических реакций IV типа (замедленного типа) включает моменты, общие для всех реакций этого типа. В развитии всех аллергических реакций замедленного типа, так же как и в реакциях немедленного типа, могут быть выделены 3 стадии: иммунологическая, патохимическая и патофизиологическая.

I. *Иммунологическая стадия* аллергических реакций замедленного типа включает следующие процессы:

1) первичное проникновение экзоаллергена в организм или образование эндоаллергена;

2) контакт аллергена с клетками гистиофагоцитарной системы или с другими антигенпрепрезентирующими клетками, процессинг аллергена и предоставление его Т-лимфоцитам;

3) активация Т-лимфоцитов аллергеном с последующей бласттрансформацией, пролиферацией и образованием иммунологического клона Т-лимфоцитов, активированных антигеном;

4) синтез рецепторов, специфичных сенсибилизировавшему аллергену, которые фиксируется на наружной поверхности цитоплазматической мембраны; лимфоциты – носители специфических рецепторов называются сенсибилизированными лимфоцитами и составляют клеточный субстрат аллергических реакций замедленного типа.

Совокупность вышеперечисленных процессов составляют феномен сенсибили-

зации организма по отношению к аллергену, который выражается в интенсификации реакции организма от нормальной (при первичном контакте) до чрезмерной (при повторном контакте). Таким образом, сенсибилизированный организм отличается от несенсибилизированного лишь наличием сенсибилизированных Т-лимфоцитов, на наружной поверхности которых фиксируются специфические аллергену рецепторы. Таким образом, процесс аллергизации схож с иммуногенезом клеточного типа.

После установления состояния гиперчувствительности иммунологическая стадия гиперчувствительности замедленного типа получит дальнейшее развитие лишь при повторном введении того же антигена; до тех пор будет длиться состояние латентности.

II. *Патохимическая стадия* наступает при повторном контакте сенсибилизированного организма с сенсибилизирующим аллергеном и состоит в высвобождении, активации или синтезе химических медиаторов сенсибилизированными лимфоцитами.

III. *Патофизиологическая стадия* или стадия клинических проявлений состоит в развитии патофизиологических эффектов, вызванных действием сенсибилизированных лимфоцитов медиаторов патохимической стадии.

16.3.1. Аллергические реакции I типа.

Аллергические реакции I типа (анафилактические, атопические реакции, вызванные IgE) представляют собой гиперчувствительность немедленного типа. Они возникают при повторном парентеральном введении гетерогенных белков или аллергенов другой природы, выработке антител IgE (частично и IgG) и взаимодействии с ними.

Физиологическим прототипом аллергических реакций I типа является гуморальный антипаразитарный иммунитет (против трихинелл, шистосомы, фасциолы). При паразитарных инвазиях иммунитет осуществляется путём синтеза антипаразитарных IgE, которые фиксируются вариабельным фрагментом Fab к специфическим антигенам на теле паразитов, а константным фрагментом Fc - к специфическим рецепторам на мембране эозинофилов. Вследствие этого взаимодействия, эозинофилы выделяют свои специфические медиаторы, которые повреждают тело паразита, активируют мастоциты, расширяют и увеличивают проницаемость кровеносных сосудов и, таким образом, способствуют выходу из сосудистого русла в интерстиций иммуноглобулинов и комплемента. Макрофаги, активированные IgE, выделяют свои медиаторы - ферменты, простагландины, лейкотриены, тромбоцитактивирующий фактор. Все вышеперечисленные факторы повреждают и способствуют выведению паразита из организма.

Наряду с благоприятным антипаразитарным эффектом, медиаторы оказывают и побочное отрицательное действие на кровеносные сосуды, гладкую мускулатуру, паренхиму органов, соединительную ткань. В зависимости от соотношения положительных и отрицательных эффектов (иммунные и повреждающие), реакция останется физиологической (иммунологической) либо перейдёт в патологическую (аллергическую). Это зависит от антигена, функционального состояния барьеров, от конституционального уровня выработки IgE, от устойчивости мастоцитов к действию дегранулирующих стимулов, от активности ферментов, которые разрушают биологически активные вещества (фосфолипаза D разрушает фактор, активирующий тромбоциты, арилсульфатаза В разрушает лейкотриены, гистаминаза разрушает гистамин, моноаминоксидаза

разрушает серотонин), от равновесия вегетативной нервной системы (например, ваготония способствует анафилаксии, в то время как симпатикотония – препятствует ей), от чувствительности гладкой мускулатуры и микрососудов к биологически активным веществам.

При превышении уровня адекватного ответа и чрезмерном проявлении воспалительных реакций начинается разрушение структур организма, а иммунная реакция становится аллергической реакцией I типа.

Реакции этого типа протекают, в общих чертах, по сценарию всех аллергических реакций немедленного типа с некоторыми особенностями.

I. *Иммунологическая стадия* (сенсибилизация) в реакциях I типа начинается при парентеральном введении гетерогенных белков (экспериментальная анафилаксия), а в клинической практике – при введении вакцин, гипериммунных сывороток, при вдыхании антигенов животного или растительного происхождения, при приёме пищевых аллергенов или при прямом контакте аллергена с кожными покровами, слизистыми. Сенсибилизация включает иммунологические процессы, которые заканчиваются синтезом иммуноглобулинов IgE (частично IgG_4). Продуцентами IgE являются плазмоциты – производные В-лимфоцитов, активированные аллергеном. Они находятся в лимфоидной ткани органов–ворот и в региональных лимфатических узлах, которые дренируют эти органы. Так как эффекторные клетки максимально концентрируются в месте проникновения аллергена и здесь же создаётся максимальная концентрация антител, именно эти органы подвержены в первую очередь максимально интенсивному разрушению (дыхательный аппарат, пищеварительный тракт, мочеполовые органы, коньюнктива глаза, кожа). Иммуноглобулины Е участвуют в аллергических реакциях немедленного типа, фиксируясь на базофилах и мастоцитах своим константным фрагментом Fc, а варибельным фрагментом Fab связывая две молекулы антигена. Следует отметить, что в аллергических реакциях I типа, наряду с антигенспецифическими IgE синтезируются также и неспецифические антитела, значительно увеличивая общую концентрацию циркулирующих антител. (Уровень секреции IgE предопределён генетически: предполагается, что предрасположенность некоторых лиц к реакциям анафилактического типа генетически детерминирована у них более высоким уровнем секреции IgE). Кроме IgE в анафилактических реакциях секретируется также определённое количество IgG_4, которые также фиксируется на мастоцитах, играя роль реагинов.

Каждый мастоцит (базофил) фиксирует 300-400 тысяч молекул специфических и неспецифических IgE. Этот механизм сенсибилизации обьясняет класические анафилактические реакции, которые проявляются в первые 30 минут после повторного контакта со специфическим антигеном. Наряду с этим существует также и механизм сенсибилизации путём связывания IgE с рецепторами Fc моноцитов, эозинофилов и тромбоцитов - это т.н. немедленные “отложенные” реакции, которые проявляются через 4-8 часов после повторного контакта со специфическим антигеном.

Клиническая манифестация аллергических реакций I типа начинается при повторном введении специфического антигена в сенсибилизированный организм и проявляется иммунологическими, патохимическими и патофизиологическими процессами.

Повторное проникновение специфического аллергена в сенсибилизированный организм вызывает следующие процессы:

а) аллерген, проникающий через те же входные ворота (кожа, коньюнктива глаза, слизистая органов пищеварительной, дыхательной, мочеполовой системы), взаимодействует в этих органах с мастоцитами - носителями специфических антител и вызывает местные анафилактические реакции немедленного типа;

б) аллерген, проникший во внутрению среду организма взаимодействует с IgE, циркулирующими в крови, с образованием иммунных комплексов, которые откладываются в суставах, коже, лёгких, вызывая в этих органах соответствующие реакции;

в) аллерген, проникший из крови в ткани, взаимодействует с антителами (IgE) на резидентных мастоцитах этих тканей;

г) взаимодействие аллергена с IgE, фиксированных на микрофагах, эозинофилах и тромбоцитах инициирует специфические реакции - высвобождение или синтез *de novo* медиаторов, агрегацию тромбоцитов и другие феномены.

II. *Патохимическая стадия* запускается при взаимодействие аллергена со специфическими (или неспецифическими) IgE, фиксированными на базофилах, мастоцитах, тромбоцитах, нейтрофилах, моноцитах. Активация этих клеток антигенм приводит к секреции из них депонированных биологически активных веществ и к синтезу *de novo* других биологически активных веществ (названные *медиаторами анафилаксии*). Секреция биологически активных веществ из активированных мастоцитов осуществляется путём экзоцитоза гранул с их выделением в межклеточное пространство - дегрануляция клеток. (Дегрануляция сенсибилизированных мастоцитов под действием специфичного аллергена используется в диагностике аллергических заболеваний *in vitro*).

В мастоцитах содержатся следующие биологически активные вещества - медиаторы анафилаксии: гистамин, серотонин, гепарин, хемотаксические факторы нейтрофилов, эозинофилов, активирующий фактор тромбоцитов и другие. Эти медиаторы, выделяемые мастоцитами, называются первичными.

Гистамин действует на клетки, содержащие на своей мембране специфические рецепторы- H_1 и H_2. Рецепторы H_1 находятся на мастоцитах и эндотелиоцитах микрососудов, а их активация вызывает сокращение миоцитов со спазмом посткапилляров и сокращение эндотелиоцитов (сферизация) с расширением межэндотелиальных пространств и увеличением сосудистой проницаемости. Рецепторы H_2 находятся на тех же клетках, но их активация вызывает обратный эффект, а именно: расслабление миоцитов и эндотелиоцитов микрососудов, угнетение освобождения гистамина из мастоцитов, угнетение образования Т-лимфоцитами фактора, угнетающего миграцию макрофагов и др. Кроме того гистамин вызывает спазм гладкой мускулатуры бронхов, кишечника, матки.

Инактивация свободного гистамина осуществляется путём окислительного дезаминирования ферментом диаминоксидазы (гистаминазы), путем метилирования или фиксацией к плазматическим белкам (гистаминопексия).

Серотонин оказывает схожее с гистамином миогенное действие, но вызывает спазм артериальных сосудов.

Гепарин является кислым протеогликаном с антикоагулянтным, антитромбиновым и антикомплементным действием.

Хемотаксический фактор нейтрофилов вызывает миграцию нейтрофилов из сосудистого русла и их накопление в интерстиции, а хемотаксический фактор эозино-

филов вызывает миграцию эозинофилов из крови и их накопление в ткани, где произошло взаимодействие аллергена с IgE.

Фактор активирующий тромбоциты вызывает агрегацию тромбоцитов и освобождение из них серотонина с последующими специфическими эффектами - спазмом гладкой мускулатуры, увеличением проницаемости кровеносных сосудов и др.

В противоположность первичным медиаторам, выделяемым непосредственно мастоцитами, вторичные медиаторы выделяются из клеток, привлечённых хемотаксическими факторами мастоцитов (эозинофилами, нейтрофилами). К ним относятся следующие вещества:

- арилсульфатаза А и В из эозинофилов, которые гидролизуют сернистые эфиры и инактивируют лейкотриены;
- фосфолипаза эозинофилов, которая инактивирует фактор активации тромбоцитов;
- гистаминаза эозинофилов, которая разрушает гистамин;
- катионные белки эозинофилов – главный основный белок, пероксидаза, катионный белок эозинофилов, который стимулирует нормальные антипаразитарные иммунные реакции и убивает личинки паразитов, а при бронхиальной астме участвует в поздней стадии путём активации комплемента и повреждения слизистой бронхов.

Третью группу медиаторов составляют биологически активные вещества, синтезированные *de novo* в момент взаимодействия аллергена с фиксированными на клетках антителами. В результате активации фосфолипазы A_2 в мастоцитах происходит расщепление фосфолипидов с высвобождением из них арахидоновой кислоты, которая, в последующем, метаболизируется двумя путями. Циклооксигеназный путь состоит в том, что под действием циклооксигеназы из арахидоновой кислоты образуются эндопероксиды, из которых, в свою очередь, образуются простагландины (PG), тромбоксаны и простациклины. PGF вызывает сокращение гладкой мускулатуры кишечника, бронхов, схожее с ацетилхолином, в то время как PGE расслабляет гладкую мускулатуру подобно катехоламинам. Циклооксигеназный путь угнетается противовоспалительными нестероидными средствами (аспирин и салицилаты, индометацин и др.).

Липоксигеназный путь дает начало синтезу лейкотриенов (LT), которые вызывают спазм гладкой мускулатуры внутренних органов, усиливают секрецию слёзных желёз, обладают хемотаксическим действием по отношению к эозинофилам.

Таким образом, взаимодействие аллергена с нейтрофильными лейкоцитами, моноцитами, эозинофилами и тромбоцитами вызывает синтез и выделение из этих клеток медиаторов аллергии – простагландинов, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов, активных формы кислорода, катионных белков, пероксидазы, серотонина.

Суммарное действие всех освобождённых или образованных в процессе анафилактической реакции медиаторов заключается в развитии воспаления и альтерации тех тканей, которые содержат мастоциты с фиксированными на них специфическими IgE. Именно по этой причине аллергия определяется как “иммунологическая реакция плюс воспаление и повреждение тканей ”.

III. *Патофизиологическая стадия* аллергических реакций I типа (анафилаксия) включает совокупность эффектов, вызванных биологически активными веществами. Название “патофизиологическая ” не соответствует в точности сущности данной

стадии, так как все аллергические реакции основываются на физиологических иммунных реакциях, а каждая аллергическая реакция имеет в качестве прототипа физиологическую иммунную реакцию. И только в том случае, когда иммунная реакция превышает физиологический диапазон реакции, она становится неадекватной, аллергической с неблагоприятными последствиями.

Патофизиологическая стадия анафилаксии (стадия клинических проявлений) включает местные и общие феномены. В зоне возникновения аллергических реакций (место взаимодействия аллергена с сенсибилизированными мастоцитами) происходят следующие местные процессы: расширение капилляров и увеличение сосудистой проницаемости, выход жидкости в межклеточное пространство, отёк, гиперсекреция носовых и слёзных желёз, воспаление (конъюнктивит, ринит, бронхиолит, дерматит, крапивница и др.), спазм гладкой мускулатуры бронхов, желудочно-кишечного тракта, миграция эозинофилов в интерстиций. Из общих эффектов в первую очередь развивается дыхательная недостаточность обструктивного типа, острая эмфизема лёгких, гипертензия в малом круге, недостаточность кровообращения сосудистого типа (коллапс).

Поздняя фаза анафилаксии начинается после быстрой фазы, длится около 24 часов и характеризуется более выраженным отёком, нейтрофильной инфильтрацией тканей.

После патофизиологической стадии наступает период гипосенсибилизации (старый термин десенсибилизация менее корректен, так как полное устранение сенсибилизации при аллергических реакциях невозможно, отсюда вытекает и невозможность полного излечения аллергических заболеваний). Сущность этого периода состоит в истощении иммунологических и биохимических субстратов аллергии (разрушение клеток, фиксировавших иммуноглобулины, опустошение мастоцитов от биологически активных веществ, разрушение и выделение из организма биологически активных веществ). По этой причине, последующий повторный контакт с тем же аллергеном сразу после патофизиологической стадии не вызывает повторной аллергической реакции. Состояние аллергической ареактивности будет длиться относительно короткий период (несколько дней), до тех пор, пока вновь не восстановится субстрат аллергии - ресинтез антител иммунологическими клетками памяти, ресинтез химических медиаторов реактивными клетками. С этого момента организм вновь становится реактивным и способным ответить на действие аллергена.

В соответствии с патогенезом анафилактических реакций их патогенетическая терапия включает:

1) предупреждение повторного контакта с сенсибилизирующим аллергеном, что удерживает аллергическую реакцию в латентной фазе;

2) специфическую гипосенсибилизацию путём избыточного введения специфического аллергена, который стимулирует синтез иммуноглобулинов G (блокирующих антител), фиксирующих циркулирующий антиген, блокирует его и, таким образом, препятствует, взаимодействию с IgE;

3) ингибицию синтеза IgE иммуносупрессией (например, лечение глюкокортикоидами);

4) стабилизацию мастоцитов путём блокирования мембранных рецепторов, что предупреждает их активацию и дегрануляцию (например, с помощью хромогликата натрия);

5) ингибицию синтеза химических медиаторов анафилаксии (например, приёмом нестероидных противовоспалительных средств, которые ингибируют циклооксигеназный путь синтеза простагландинов);

6) блокирование реактивных структур, чувствительных к действию медиаторов анафилаксии (антигистаминные, антисеротониновые средства, антагонисты лейкотриенов);

7) снижение тонуса реактивных структур к действию медиаторов анафилаксии (холиноблокаторы) либо стимуляцию адренорецепторов адреномиметиками;

8) симптоматическое лечение – поддержание артериального давления, стабилизацию проницаемости сосудов, ликвидацию гипоксии.

Как видно, все терапевтические меры (за исключением п.1 и 2) вызывают неспецифическую гипосенсибилизацию, т.е., снимают гиперсенсибилизацию одновременно ко всем аллергенам.

16.3.2. Цитотоксические (цитолитические) аллергические реакции II типа.

Название цитотоксических (цитолитических) реакций происходит от их конечного эффекта – лизиса клеток - носителей мембранных антигенов, которые инициировали синтез специфичных антител и, впоследствие, взаимодействовали с ними.

Цитотоксические реакции имеют биологический защитный характер в том случае, когда они направлены против собственных клеток организма, содержащих жизнеспособные микроорганизмы, против дефектных и разрушенных клеток, против генетически чужеродных организму клеток (например, против перелитых эритроцитов, несовместимых с реципиентом по изоантигенам A, B, D). Когда подобная цитолитическая реакция направлена против собственных здоровых клеток, она становится патофизиологической, аутоаллергической (например, разрушение собственных эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, которые ассоциировали лекарственные антигены). Также патофизиологической является и цитолитическая реакция против собственных эритроцитов организма, содержащих изоантигены A и B (аглютиногены), при трансфузии гемаглютининов α и β с плазмой крови донора.

Патогенез данных реакций повторяет закономерности общие для всех аллергических реакций немедленного типа. Антигены, находящиеся на мембране собственных клеток (изоантигены, антигены мутантных клеток, опухолевых клеток, собственные антигены, денатурированные под действием повреждающих факторов, антигены, ассоциированные с микроорганизмами, токсинами, лекарствами) вызывают синтез специфических антител. Антитела свободно циркулируют в жидкостях (в крови, лимфе, межклеточной жидкости, спинномозговой жидкости) и их взаимодействие с антигенами происходит на мембране клеток-носителей антигена. Результатом реакции является разрушение клеток.

По описанному сценарию протекают многие аллергические реакции:

1) изоиммунные реакции между эритроцитарными изоантигенами A, B, D и аглютининами α, β и анти–резус антителами; эти реакции протекают в двух вариантах - лизис перелитых эритроцитов донора при взаимодействие с аглютининами α или β крови реципиента, либо лизис собственных эритроцитов реципиента при трансфузии плазмы донора, содержащей аглютинины α или β;

2) антитрансплантный иммунитет, когда после реакции отторжения клеточного типа следует освобождение цитолитических антител против трансплантата;

3) медикаментозная аллергия вследствие связывания лекарственных веществ (например, хлоропромазина) с эритроцитами, гранулоцитами или тромбоцитами, образуя на их поверхности антигенные комплексы, которые вызывают выработку цитолитических антител; иммунологическая реакция ведёт к лизису клеток, содержащих комплекс лекарство+аллерген, со специфическими последствиями – анемией, гранулоцитопенией, тромбоцитопенией;

4) аутоиммунные реакции (тиреоидит, гломерулонефрит, миастения и другие), которые являются результатом выхода за гистогематические барьеры антигенов собственных здоровых клеток, по отношению к которым в организме отсутствует иммунологическая толерантность;

5) аллергическая реакция против собственных дегенерировавших, денатурированных клеток (старые клетки, опухолевые, мутантные клетки и другие).

Патогенез аллергических реакций II типа стереотипен и схож с патогенезом других немедленных реакций.

В *иммунологической стадии*, в ответ на появление в организме клеток-носителей гетерогенных антигенов, иммунная система вырабатывает антитела (аутоантитела) - IgG и IgM, которые, в последующем, ассоциируются своим вариабельным антигенсвязывающим фрагментом Fab с соответствующим антигеном, фиксированным на к клетках.

Цитолитический эффект может реализоваться комплементом, макрофагами и лимфоцитами К. Соответственно этому, механизм цитолиза в аллергических реакций II типа протекает в следующих вариантах:

а) цитолитический эффект осуществляемый комплементом: взаимодействие антител с мембранными антигенами вызывает фиксацию комплемента к константному фрагменту Fc иммуноглобулина с образованием тройных комплексов - клетка с антигеном + Ig + комплемент; за этим следует активация комплемента по классическому пути, а, в последующем, активированный комплемент повреждает клетку посредством мембранатакующего комплекса (МАК);

б) цитолитический эффект осуществляемый макрофагами: ассоциация комплемента с клеткой–носительницей антигенов опсонизируют её, благодаря чему она может фиксироваться к рецепторам C_3 макрофагов, образуя комплекс клетка с антигеном + Ig + комплемент + макрофаг, что вызывает фагоцитоз соответствующей клетки и её гибель;

в) цитолитический эффект осуществляемый К-лимфоцитами: существует популяция лимфоретикулярных клеток, которые содержат рецепторы для Fc фрагмента иммуноглобулинов – это большие гранулированные лимфоциты - клетки К, идентичные натуральным киллерам. Возможно, эти клетки уничтожают клеточные гетерогенные обьекты больших размеров, которые не могут быть фагоцитированы (например, большой паразит) или клетки, загруженные IgG. Механизм состоит в изменении конформации Fc фрагмента антител, ассоциированный с клеткой-носительницей гетерогенных антигенов и присоединение к этому комплексу клетки К; таким образом образуется комплекс клетка с антигеном + Ig + клетка К и, в дальнейшем, реализуется зависимая от антител цитотоксическая реакция. Цитолитический эффект выполняемый

клетками К отличается от фагоцитоза тем, что К-клетки лизируют мишень своими цитолитическими медиаторами только путём контакта, без её фагоцитоза.

В *патохимической стадии* цитолитических реакций учавствуют следующие медиаторы: комплемент, супероксидный анион и лизосомальные ферменты.

Комплемент является основным медиатором цитотоксичности, который активируется при взаимодействии антигена с антителом (классический путь); конечным результатом является образование мембранатакующего комплекса, который перфорирует клеточную мембрану объекта, образуя каналы, через которые содержимое гиалоплазмы выходит наружу, вызывая таким образом цитолиз.

Супероксидный анион ($O_2^{\cdot}$) является одним из медиаторов цитолитической реакции. Этот радикал образуется моноцитами, эозинофилами, нейтрофилами и повреждает клеточную мембрану путём перекисного окисления мембранных липидов с образованием свободных радикалов (натуральным инактиваторам радикала супероксидного аниона является супероксиддисмутаза).

Лизосомальные ферменты секретируется моноцитами, которые фагоцитировали опсонизированные клетки; основная функция этих ферментов – протеолиз.

В патофизиологической стадии происходят финальный эффект цитолитических реакций - лизис клеток–носителей гетерогенных антигенов. Биологическое значение и клиническое проявление этих реакций зависит от вида разрушенных клеток.

16.3.3. Аллергические реакции III типа (феномен Артюса, реакции с участием иммунных комплексов).

Патогенетический механизм, общий для всех аллергических реакций немедленного III типа, состоит во взаимодействие свободно циркулирующих антигенов с антителами, которые также находятся в свободной циркуляции. Взаимодействие происходит в биологических жидкостях организма с образованием иммунных комплексов (антиген + антитело). Эти комплексы также остаются взвешенными в жидкостях и свободно циркулируют. Это является обычной иммунологической реакцией, которая преследует поддержание антигеного гомеостаза и, следовательно, носит защитный характер. Циркуляция в крови некоторого количества иммунных комплексов является обычным физиологическим феноменом, доказательством постояного протекания иммунных реакций. Лишь в некоторых условиях эта первично физиологическая реакция может стать повреждающей, патологической.

Повреждающими моментами в этих реакциях являются следующие механизмы: активация комплемента, образование супероксидного аниона, освобождение лизосомальных ферментов, активация калликреин-кининовой системы. Именно эти механизмы осуществляют повреждение клеток и неклеточных структур, благодоря чему изначально физиологическая реакция становится патологической.

Иммунологическая стадия аллергических реакций III типа протекает следующим образом. В качестве антигенов выступают гипериммунные сыворотки, введенные с терапевтической либо профилактической целью, лекарства (например, антибиотики), пищевые продукты (например, коровье молоко). Аллергены могут проникать во внутрениюю среду парентеральным, энтеральным, аэрогенным, контактным путем. В ответ на антигенную атаку иммунная система вырабатывает антитела IgG и IgM. При взаимодействии антигена с антителом происходит образование иммунного

комплекса антиген + антитело и, одновременно, присоединение к этому комплексу комплемента. До этого момента реакции протекают физиологически, как обычные иммунологические реакции; далее она может остаться физиологической либо стать патологической, аллергической. Одним из условий перехода иммунологической реакции в аллергическую состоит в различной способности иммуноглобулинов фиксировать и активировать комплемент. Например, всего одна молекула IgM ассоциированная с антигеном, может фиксировать и активировать комплемент; в то же время для фиксации и активации комплемента необходимы две молекулы IgG, а IgE и IgG_4 вообще не способны активировать комплемент. Фиксация или нефиксация комплемента к иммунному комплексу будет определять возможность удаления его из организма путём фагоцитоза макрофагами. Таким образом иммунный комплекс, который не фиксировал комплемент, не фагоцитируется и может циркулировать долгое время в крови и проникать через базальную мембрану кровеносных сосудов в интерстиций.

В зависимости от пути проникновения антигена в организм иммунные комплексы могут образоваться локально в тканях (при проникновении в коньюктиву глаза, слизистую пищеварительного тракта, слизистую бронхиального дерева), либо в крови (при парентальном проникновении антигена).

Последующая динамика реакции будет зависеть от количественного соотношения антигена и антетела, от способности иммунного комплекса фиксировать комплемент, от структуры иммунного комплекса.

Как было отмечено выше циркулирующие в крови иммунные комплексы являются обычным проявлением иммунологических реакций против чужеродных антигенов. При равном количественном соотношении антиген/антитело образуется нерастворимые иммунные комплексы, которые преципитируются и легко фагоцитируются клетками гистиомоноцитарной системы и удаляются из цикkуляции без патологических последствий.

Иммунная физиологическая реакция становится патологической, аллергической в условиях, когда иммунные комплексы антиген-антитело не фиксируют комплемент, не фагоцитируются и не выводятся из циркуляции, постоянно циркулируют в крови, пропитывают ткани, где преципитируются, инициируют повреждающие реакции. Это становится возможным в следующих случаях:

1) при повышенном содержании антигена (массивное и повторное поступление извне или выход антигена из эндогенных резервуаров) образующиеся иммунные комплексы долгое время циркулируют в крови. Иммунные комплексы частично осаждаются на рецепторах эритроцитов, транспортируются к печени, где фагоцитируются макрофагами печени и выводятся из циркуляции без патологических эффектов. Когда наступает истощение гистиофагоцитарной системы иммунные комплексы остаются в крови, проникают в ткани, где вызывают повреждения, воспаление – т.е., аллергическую реакцию;

2) иммунные комплексы, образованные моновалентными антителами с малой молекулярной массой, хотя и фиксируют комплемент, но они растворимы и не преципитируются, что тормозит фагоцитоз и удерживает их в крови;

3) при незначительном преобладании антигена над антителами и при образовании с IgM и IgG иммунных комплексов с большой молекулярной массой, приблизительно 1.000.000 дальтон (константа осаждения равна 195), образуются иммунные комплексы,

активирующие комплемент, но, будучи нерастворимыми, преципитируются в месте образования, где и оказывают повреждающее действие на ткани, вызывая аллергические реакции. Более того, при истощении комплемента иммунные комплексы накапливаются сначала в крови, а затем осаждаются в стенке сосудов, в коже, почках, где вызывают аллергические реакции;

4) при недостаточности системы комплемента. Этот вариант имеет несколько механизмов: а) истощение комплемента из-за избытка антигена - в этом случае иммунный комплекс антиген + антитело, который не ассоциировал комплемент, не фиксируется к макрофагу, не фагоцитируется, не разрушается, не выделяется из организма, а постоянно циркулирует в крови, пропитывая ткани и вызывая аллергические реакции; б) насыщение рецепторов макрофагов избытком иммунных комплексов, что создаёт относительную недостаточность фагоцитарной функции и, впоследствии, часть из них остается нефагоцитированными; в) блокирование рецепторов Fc, C3b, C4b на мембране фагоцитов, что препятствует фагоцитозу и выделению иммунных комплексов;

5) IgE и IgG_4 образуют иммунные комплексы, которые не фиксируют комплемент, не фагоцитируются и циркулируют в крови, пропитывают ткани и вызывают аллергичексие реакции;

6) диллятация микрососудов и увеличение проницаемости сосудистого русла приводит к выходу иммунных комплексов из крови в ткани, где они вызывают аллергические реакции.

В *патохимической стадии,* как следствие взаимодействия антиген-антитело, происходит высвобождение медиаторов. В случае физиологической иммунной реакции они способствуют фагоцитозу и расщеплению антигена, а при избытке медиаторов вызывают повреждение тканей и реакция становится аллергической. К медиаторам реакций III типа относятся: комплемент, лизосомальные ферменты, кинины, гистамин, супероксидный анион.

При активации комплемента образуются как конечные продукты, такие как C_5-C_9 - мембранатакующий комплекс, так и промежуточные – C_3, C_4, C_5. Посредством C_3 иммунный комплекс фиксируется к макрофагу, что ведёт к его фагоцитозу и разрушению.

Фрагменты C3a, C4a и C5a (анафилотоксины) активируют и дегранулируют мастоциты, агрегируют тромбоциты также, как и в анафилактических реакциях. Помимо этого фактор C5a вызывает освобождение из клеток лизосомальных ферментов. Результатом действия активированного комплемента в тканях является инициация острой воспалительной реакции. Таким образом, к специфической иммуной реакции присоединяется и неспецифическая воспалительная реакция, что повышает резистентность и защиту организма в случае физиологической иммуной реакции, однако, в случае чрезмерной реакции, возникает аллергия с тканевыми повреждениями.

Лизосомальные ферменты - катепсины, эластаза, коллагеназа, нуклеотидазы, вызывают гидролитическое расщепление соотвествующих тканевых компонентов и инициируют воспалительные реакции.

Кинины постоянно находятся в тканях и биологических жидкостях в форме неактивных предшественников - кининогенов. Лучше всего изучен плазматический брадикинин. При любом повреждении тканей (включая и провреждения иммунными

комплексами) активируется XII фактор свертывающей системы крови (ф. Хагемана), который активирует плазминоген, превращая его в плазмин. Так как иновь образованный плазмин может активировать и фрагмент фактора Хагемана, то эта реакция становится цепной, неконтролируемой, вызывая цепь последующих реакций: неспецифическая активация фактора Хагемана - активация плазмина – активация фактора Хагемана и так далее. Плазмин обладает множественными действиями: расщепляет фибрин (антикоагулянтное, фибринолитическое действие), подобно фрагментам фактора Хагемана активирует калликреиноген (прекалликреин), превращая его в калликреин. Последний, ферментным путём, превращает плазматический брадикининоген в брадикинин, который обладает биологической активностью широкого спектра действия: вызывает чувство боли, расширяет кровеносные сосуды и увеличивает проницаемость сосудистой стенки, обладает хемотаксическим действием. Все перечисленные эффекты составляют острую воспалительную реакцию. Следует отметить, что кинины быстро инактивируются кининазами, по этой причине в физиологических условиях концентрация в крови этих веществ мала.

Гистамин и серотонин секретируются мастоцитами и тромбоцитами, супероксидный анион образуется фагоцитами, а их эффекты были описаны выше.

Таким образом, основной патогенетический механизм немедленных аллергических реакций III типа - это пртеолиз тканей и острая воспалительная реакция, вызванная активированным комплементом, каллиекреин–кининовой системой и лизосомальными ферментами.

В *патофизиологической стадии* вышеперечисленные феномены проявляются клинически. Патофизиологические феномены в реакциях III типа зависят от органа, в котором произошло осаждение иммунных комплексов (сосудистая стенка, базальная эндотелиальная мембрана, интерстициальное пространство почечного клубочка, лёгкие, кожа, мозг), от участвующих медиаторов и от развития острой воспалительной реакции со всеми её проявлениями – альтерацией, экссудацией, пролиферацией.

Аллергические реакции III типа лежат в основе патогенеза многих заболеваний: местное воспаление типа феномена Артюса, аллергические альвеолиты, инфекционная аллергия, сывороточная болезнь, острый гломерулонефрит, болезни соединительной ткани и другие аутоаллергические и инфекционно-аллергические болезни.

Феномен Артюса представляет собой экспериментальную аллергическую реакцию, возникающую местно при подкожном введении лошадиной сыворотки кролику, предварительно иммунизированному парентерально этой же сывороткой. Подкожное введение обеспечивает фиксацию антигена в месте введения, где и происходит взаимодействие с антителами, активация комплемента, активация калликреин-кининовой системы, освобождение клеточных медиаторов из мастоцитов, тромбоцитов, что обусловливает развитие местного воспаления с альтерацией, некрозом кожи, сосудистыми реакциями, эритемой, отёком, агрегацией тромбоцитов, инфильтрацией тканей нейтрофильными лейкоцитами.

При аэрогенном проникновении антигена (заплесневелое сено, белки мочи лабораторных крыс, споры *Penicillium casei* из сыра, белков лисьей шкуры, споров *Cryptostoma* из коры дуба, *Aspergillus* и другие) возникает альвеолит, бронхиальная астма.

При некоторых инфекционных и паразитарных заболеваниях химиотерапия вызывает массивную гибель микроорганизмов с освобождением из них избыточного

количества антигена, который и обусловливает реакции иммунных комплексов (при филариозе погибшие микроорганизмы вызывают воспаление лимфатических сосудов, лимфостаз и слоновость конечностей; химиотерапия лепры вызывает нодозную эритему; лечение сифилиса пенициллином вызывает реакцию Яриша-Герцхеймера).

Сывороточная болезнь возникает у людей через 8-12 дней после серопрофилактики или серотерапии гипериммунной лошадиной сывороткой. В этот период времени в крови циркулируют белки крови лошади, которые ещё не были разрушены и выделены из организма. Одновременно, к этому моменту, в организме уже накапливаются в достаточном титре антитела против лошадиных белков. Таким образом, в крови возможна одновременная циркуляция остаточного количества белков лошадиной сыворотки и синтезированных антител против этих белков. В условиях преобладания антигена образуются иммунные комплексы с избытком антигена. Большие комплексы фагоцитируются макрофагами, а малые (менее 19S) - непатогенны. И только растворимые средние комплексы проходят через сосудистую стенку и инфильтрируют базальную мембрану и интерстициальное пространство, где происходит активация комплемента, что вызывает аллергическое воспаление кожи, суставов, сердца, почек.

Аутоаллергическое воспаление почечных клубочков может протекать как по типу аутоиммунной реакции, так и по типу инфекционной аллергии (сенсибилизация нефропатогенным стрептококком).

Ещё одним примером аллергической реакции III типа может служить аллергический васкулит при системной красной волчанке, ревматоидном артрите.

16.3.4. Аллергические реакции V типа.

Эти реакции с иммунологической точки зрения схожи с цитотоксическими реакциями II типа: их патогенез основывается на взаимодействии антител из жидкостей (свободно циркулирующих) с антигенами, фиксированными на мембране собственных клеток. Различие состоит в том, что клеточные антигены представляют собой рецепторы для гормонов или для других информационных стимулов, а конечным эффектом взаимодействия клеточного рецептора с антирецепторными антителами является не цитолиз, а стимуляция специфической функции клетки, сходной с действием соответствующего гормона. Ещё одним свойством этих реакций является отсутствие патохимических процессов, которые заменены последовательностью внутриклеточных реакций, инициируемых активацией рецептора и опосредованные системой внутриклеточных вторичных мессенджеров (цАМФ, цГМФ).

Клетки-носители антигенов (рецепторов) – это В-лимфоциты, макрофаги, овоциты, тиреоциты. Антигены-рецепторы, фиксированные на мембране этих клеток, представлены соотвественно иммуноглобулинами мембраны лимфоцитов, рецепторами для C_3 мембраны макрофага, специфичными рецепторами для тиреотропина на мембране тиреоцита и др. Взаимодействие антител с мембранными рецепторами активирует аденилатциклазу, синтез ц-АМФ и развертывание реакции специфичной для активированной клетки: бласттрансформация В-лимфоцитов, фагоцитоз макрофагом, митоз овоцита, синтез и секреция тиреоидных гормонов тиреоцитом.

По такому сценарию развивается аутоиммунный гипертиреоз (болезнь Грейвса), когда стимулирующие антитела активируют рецепторы для тиреотропина на тиреоцитах, побуждая их к избыточному синтезу и секреции тиреоидных гормонов.

16.3.5. Аллергические реакции IV типа (замедленного типа).

Аллергические реакции замедленного типа (клеточная гиперчувствительность) основываются на клеточных иммунных реакциях и проявляется через 24-36 часов после повторного контакта со специфическим антигеном. Сущность патогенеза этих реакций состоит во взаимодействии между антигеном и сенсибилизированными Т-лимфоцитами, которые имеют на поверхности мембраны рецепторы, специфичные антигену. Таким образом, гиперчувствительность клеточного (замедленного) типа представляет собой не что иное, как клеточный иммунный процесс чрезмерной интенсивности – клеточная иммунная реакция + повреждение тканей.

Общий патогенез аллергических реакций замедленного типа включает процессы, общие для всех типов реакций, обусловленных взаимодействием аллергена с сенсибилизированными Т- лимфоцитами. Аллергические реакции замедленного типа проходят те же стадии, описанные для аллергических реакций немедленного типа с некоторыми особенностями.

I. Иммунологическая стадия.

Иммунологическая стадия состоит в запуске иммунной реакции клеточного типа при повторном проникновении в организм тимус-зависимого антигена. В физиологических условиях это происходит тогда, когда гуморальные иммунные реакции неэффективны, например, при внутриклеточной локализации антигена (микобактерия туберкулёза, бруцелла, листерия, гистоплазма, грибы, вирусы). В этом случае, в качестве аллергена выступают макрофаги, фагоцитировавшие микроорганизмы и содержащие на своей мембране инфекционный антиген в комплексе с собственным антигеном МНС (*major histocompatibility complex*). В других случаях, в качестве антигена служит собственно чужеродная клетка - бактерии, простейшие, грибы, тканевой трансплант. Гиперчувствительность замедленного типа встречается также и в случаях, когда антиген образуется в самом организме, например, путём ассоциации чужеродного гаптена с собственными белками, которые служат для них белковой подложкой. Основными свойствами, общими для всех антигенов, которые вызывают клеточные иммунные реакции (и гиперчувствительность замедленного типа), являются корпускулярность, нерастворимость, стабильность при разрушении, длительное нахождение в организме.

Иммунологические процессы при аллергии замедленного типа протекают следующим образом.

Тимус-зависимый антиген фагоцитируется антигенпрезентирующими макрофагальными клетками, дендритными клетками кожи. В этих клетках он подвергается процессингу и в последующем презентируется Т-хелперным лимфоцитам. Под действием антигена и интерлейкина IL–1, синтезированный макрофагами, активируются другие Т-хелперы, которые синтезируют интерлейкин IL–2. IL–2, в свою очередь, активирует эффекторные Т-лимфоциты (цитотоксические лимфоциты). Как следствие происходит их бласттрансформация и пролиферация, аккумуляция большой популяции Т-эффекторов, сенсибилизированных антигеном (иммунологический клон). Иммунологический клон представляет собой сенсибилизированные лимфоциты, которые синтезируют и фиксируют на клеточной мембране антитела в качестве специфичных рецепторов для сенсибилизировавшего антигена. В свою очередь, сенсибилизированные лимфоциты вовлекают в аллергическую реакцию в 50-100 раз большее

количество несенсибилизированных лимфоцитов. Далее, часть сенсибилизированных лимфоцитов остается в лимфоидных органах, а другая часть свободно циркулирует в крови.

Таким образом, состояние гиперчувствительности замедленного типа обусловлено наличием в организме сенсибилизированных Т-лимфоцитов, которые имеют на цитоплазматической мембране специфичные рецепторы – иммуноглобулины, комплементарные аллергену, которым они были сенсибилизированны. В остальном, гиперчувствительность замедленного типа развивается согласно закономерностям, общими для всех иммунных реакций.

В отсутствии повторного контакта с сенсибилизирующим антигеном наступает клинически латентный период, который будет длиться до повторного контакта с этими же антигеном. Если на протяжении жизни контакт не повторяется, аллергическая реакция замедленного типа не проявляется.

При повторном проникновении сенсибилизирующего антигена, последний взаимодействует с сенсибилизированными лимфоцитами. Взаимодействие антиген + сенсибилизированный Т-лимфоцит приводит к переходу в следующую стадию.

II. *Патохимическая стадия* проявляется при взаимодействии специфичного аллергена с сенсибилизированным лимфоцитам. В результате происходит высвобождение, активация или синтез медиаторов замедленной аллергии - лимфокины (цитокины, освобождаемые лимфоцитами), хемотаксические факторы, ингибитор миграции макрофагов, лимфотоксины, интерфероны и др.

Лимфокины являются гликопротеидами, полипептидами или белками, большинство из которых не обладают прямым цитотоксическим действием, но они «притягивают», способствуют накоплению и актививизации других клеток (лимфоцитов, макрофагов, фибробластов, эпителиоцитов), которые и реализуют иммунную или аллергическую реакцию (клеточноопосредованные реакции). Взаимодействие между клетками осуществляют интерлейкины (Il). Il-1 продуцируется макрофагами, стимулированными антигеном; он активирует Т-хелперы, в том числе и синтез ими Il-2, который вызывает бласттрансформацию, пролиферацию и созревание Т-лимфоцитов, синтез ми гамма-интерферона.

Хемотастические факторы способствуют эмиграции в зону расположения антигена макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов, базофилов.

Фактор, тормозящий миграцию макрофагов иммобилизует клетки иммигрировавшие в зону антигена, задерживая и концентрируя их здесь в большом количестве; одновременно этот фактор активирует фагоцитарную функцию клеток.

Лимфотоксины - это вещества неспецифического действия, которые разрушают клеточную мембрану как клеток, меченных чужеродным антигеном, так и других клеток, распологающихся в области действия лимфотоксинов.

Интерфероны представляет собой вещества неспецифической резистентности, модулирующие (усиливающие или ослабляюющие) иммунитет. (Гамма-интерферон является специфическим иммунным фактором).

К цитотоксическим факторам относятся также ферменты и кинины.

Подытоживая вышесказанное, отметим, что при повторном проникновении в организм сенсибилизирующего антигена происходит его взаимодействие с рецепторами мембраны сенсибилизированных Т-лимфоцитов и запуск определённой последова-

тельности процессов: бласттрансформация и пролиферация Т-лимфоцитов, индукция синтеза и секреция лимфокинов, хемотаксис, миграция и накопление в зоне расположения антигена сенсибилизированных Т-лимфоцитов, макрофагов, полиморфноядерных лейкоцитов. Именно для протекания этих процессов необходимы 24-36 часов – столько длится латентный период замедленных иммунных реакций. Результатом этих процессов является пролиферативное, продуктивное воспаление в зоне антигена, что обеспечивает его изоляцию, разрушение и выделение из организма.

III. *Патофизиологическая стадия* вызывается высвобождаемыми или синтезированными на протяжении аллергической реакции медиаторами, которые взаимодействуют не только с антигеном, что может иметь защитное значение для организма, но и с собственными структурами организма, вызывая различные патофизиологические эффекты (в том числе деструктивные и воспалительные). В патофизиологической стадии проявляются повреждающие (патологические) процессы, характерные для аллергических реакций IV типа. Они имеют в основе следующие эффекты:

1) прямое цитопатогенное действие сенсибилизированных Т-лимфоцитов, которое заканчивается разрушением клетки, меченной чужеродным антигеном; относительно механизма этой реакции известно только, что в ней не участвуют ни комплемент, ни лимфотоксины;

2) лимфотоксины, повреждающие клеточную мембрану неспецифическим образом;

3) лизосомальные ферменты, которые секретируются преимущественно макрофагами и производят протеолитический эффект;

4) воспалительная реакция, индуцированная медиаторами патохимической стадии и клеточными повреждениями.

В случае, когда эти механизмы недостаточны для полного выведения антигена из организма, образуется структура, изолирующая антиген в месте его нахождения и препятствующая его распространению в организме. Эта структура-барьер называется гранулёмой и состоит из макрофагов, лимфоцитов, фибробластов, эпителиоидных клеток. В своём развитии гранулёма подвергается некрозу, склерозированию, петрификации.

Гиперчувствительность клеточного типа лежит в основе многих хронических инфекционных заболеваний (туберкулёза, проказы, сифилиса), вирусных инфекций (ветряной оспы, краснухи), грибковых заболеваний (кандидоза, дерматомикоза, актиномикоза), паразитарных инвазий (кокцидиоза, гистоплазмоза, лейшманиоза, шистосомоза), саркоидоза, инфекционно- аллергических заболеваний, аутоиммунных заболеваний (аутоиммунного тиреоидита), реакции отторжения трансплантата. Во всех перечисленных случаях повреждения, которые сопровождают аллергические процессы, обусловлены клеточной гиперчувствительностью к инфекционному агенту и продуктам его жизнедеятельности и реализуются цитотоксическими Т-лимфоцитами, активированными антигенами МНС (*major histocompatibility complex*) макрофагов. Следует отметить, что во всех этих случаях происходит комбинация иммунных и аллергических реакций, защитных и повреждающих реакций, от соотношения которых будет зависеть исход болезни.

Классическим примером клеточной аллергической реакции IV типа может служить диагностическая реакция на подкожное введение туберкулина, которая состоит

в следующем. При подкожном введении туберкулина пациенту больного туберкулёзом (сенсибилизированный микобактериями, из-за чего его организм обладает гиперчувствительностью к продуктам жизнедеятельности микобактерий) через 48-72 часа в месте введения развивается пролиферативный воспалительный процесс, который проявляется папулой с некрозом в центре. Папула состоит из лимфоцитов, моноцитов, тканевых макрофагов.

Другой формой клеточной гиперчувствительности является реакция отторжения алло- или ксенотранспланта.

Наряду с генерализованными формами, существуют и некоторые локальные формы гиперчувствительности, например, контактный дерматит, который возникает при местном воздействии на кожу некоторых веществ (соли хрома и никеля, красители для волос, неомицин). Эти вещества проникают в кожу, где соединяются с собственными антигенами (возможно, с дендритными клетками, которые осуществляют процессинг антигена), образуя комбинированные аутоантигены – именно последние и вызывают клеточную гиперчувствительность в форме контактного дерматита.

16.4. Неспецифическая гиперчувствительность.

Все аллергические реакции, описанные ранее, носят специфический характер, являются антигензависимыми, будучи вызванные одним единственным антигеном. Существует, однако, и антигеннезависимая гиперчувствительность, которая, кроме того, что не является специфической для какого-либо антигена, проявляется уже при первом контакте с раздражающим фактором. Реакции неспецифической гиперчувствительности или псевдоаллергические реакции внешне схожи с истинными аллергическими реакциями, но всё же у них нет специфичности к аллергену, будучи вызванными многими патогенными факторами. Например, в отличие от истинных аллергических реакций, протекающих по описанному выше патогенезу (с иммунологической, патохимической и патофизиологической стадией), в псевдоаллергических реакциеях отсутствует иммунопатологическая стадия - сразу после повреждения, вызванного этиологическим фактором, следует патохимическая стадия и функциональные нарушения, вызванные медиаторами.

Псевдоаллергические реакции делятся на 3 группы.

Первая группа включает реакции, патогенез которых основывается на высвобождении аллергических медиаторов (преимущественно гистамина) из мастоцитов под действием неспецифических факторов (высокой температуры, ультрафиолетовых лучей, антибиотиков, полисахаридов, ферментов, катионных белков, иногда токсических веществ кишечного происхождения, экзогенных химических веществ и др.). Патофизиологические эффекты обусловлены действием гистамина на чувствительные структуры, что вызывает соответствующие эффекты - крапивницу, бронхоспазм, вазодиллятацию, повышенную сосудистую проницаемость и др.

Вторая группа включает реакции, имеющие в основе активацию комплемента альтернативным, неспецифическим путём или дефекты комплемента, ведущие к спонтанной, несанкционированной его активации (например, недостаточность ингибитора фрагмента C_1). Дефицит ингибитора фактора C_1 ведёт к несанкционированной активации комплемента по классическому пути и ко всем последующим

эффектам - образованию активных фрагментов C3a, C4a, C5a с анафилотоксическим действием.

Третья група реакций обусловлена нарушением равновесия двух путей метаболизма арахидоновой кислоты - циклооксигеназного и липооксигеназного, с преобладанием липооксигеназного пути и избыточным образованием лейкотриенов, что проявляется крапивницей, повышенной сосудистой проницаемостью с отёком, бронхоспазмом, анафиликтическим шоком. Псевдоаллергические реакции последнего типа могут быть вызваны салицилатами, анальгетиками группы пиразолона, нестероидными противовоспалительными препаратами. По такому сценарию протекает так называемая «аспириновая» бронхиальная астма.

Примером экспериментальной псевдоаллергической реакции является феномен Шварцмана. При внутривенном введении кролику эндотоксина, последний неспецифически активирует комплемент, ассоциируется с C_{3b}, образуя и фрагменты C_5-C_7, которые разрушают тромбоциты, высвобождая из них факторы свертывающей системы, что ведёт к диссеминированному внутрисосудистому свёртыванию крови. Другой пример – это врождённый ангионевротический отёк типа отека Квинке.

16.5. Аутоаллергические (аутоиммунные) реакции.

Аутоаллергия (аутоиммунитет) представляет собой иммунную реакцию гуморального или клеточного типа, направленную против собственных антигенов организма. Так как реакции протекают с разрушением собственных тканей, эти реакции называются также аутоагрессивными.

Этиология и патогенез аутоиммунитета.

Аутоиммунитет можно определить как патологическая иммунная реакция, направленная против антигенов собственного организма. В этих реакциях антигены называются аутоантигенами, антитела - аутоантителами, иммунная реакция - аутоиммунной.

Основными причинами аутоиммунитета являются собственные антигены, которые входят в состав структур организма.

Аутоантигены могут быть специфическими для данного биологического вида, для определённого индивидуума (изоантигены), для определенного органа (органоспецифические) или для определённых клеточных органелл (ДНК, митохондриальные белки).

К органоспецифическим антигенам, которые чаще вызывают аутоаллергию, относятся тиреоглобулин (соответствующая аутоиммунная болезнь называется тиреоидитом Хашимото), микросомы и антигены тиреоцитов (первичная микседема), рецепторы для тиреотропина на мембранах тиреоцитов (тиреотоксикоз), внутренний антианемический фактор Кастла (пернициозная анемия), цитоплазматические антигены клеток надпочечников (Аддисонова болезнь), цитоплазматические антигены клеток секретирующих стероиды (ранняя менопауза), антигены сперматозоидов (мужская стерильность), цитоплазматические антигены β-клеток поджелудочной железы (инсулинзависимый диабет I типа), мембранные рецепторы для инсулина (инсулиннезависимый диабет II типа), β-адренорецепторы (аллергические реакции немедленного типа), ацетилхолиновые рецепторы поперечно-полосатых мышц (миастения), миелин

(диссеминированный склероз), базальные мембраны почечных клубочков (синдром Гудпасчера), отросчатые клетки кожи (пемфигоид), антигены глаза (симпатический офтальмит), эритроциты (гемолитическая анемия), тромбоциты (тромбоцитопеническая пурпура), зернистые лейкоциты (гранулоцитопения), антигены слизистой кишечника (язвенный колит), иммуноглобулины А (ревматоидный артрит), дезоксирибонуклеиновая кислота (системная красная волчанка). Хотя и внушительный, этот список далеко не полный, так как количество заболеваний с установленным аутоиммунным патогенезом постоянно растет.

В основе патогенеза аутоиммунных реакций лежат механизмы, характерные и для физиологических реакций – иммунологические реакции гуморального либо клеточного типа, ассоциированные с повреждениями сируктур и воспалительными явлениями, характерные для аллергических реакций. Так же, как и обычные аллергические, аутоиммунные реакции протекают по типу немедленных реакций (цитотоксические II типа, реакции посредством иммунных комплексов III типа, аутостимулирующие реакции V типа) или по типу замедленных клеточных реакций IV типа с участием сенсибилизированных лимфоцитов. Ключевым моментом патогенеза ауоталлергии является потеря физиологической толерантности к собственным антигенам (“*self*”), вследствие чего они становятся для иммунной системы чужеродными (“*non self*”). Против антигенов, ставших чужеродными, организм предпринимает иммунологическую атаку, направленную на удаление этого псевдо-«*non self*» антигена. Таким образом, происходит аутоагрессия с патологическими, иногда фатальными эффектами для организма.

Точный механизм аутоиммунитета в настоящее время еще неизвестен. Более того, возможно, что аутоиммунные заболевания могут иметь много патогенетических механизмов, некоторые из которых перечислены ниже.

Отсутствие иммунологической толерантности к некоторым нормальным органоспецифическим антигенам. Так, антигены некоторых органов онтогенетически развиваются изолираванно от иммунной системы (в органах, обладающих мощными гистогематическими барьерами – глаз, мозг, яички, яичники и другие). По этой причине клоны лимфоцитов, ответственные за их узнавание, не селектируются и не уничтожаются организмом в антенатальном периоде развития, поэтому к этим антигенам иммунная система не вырабатывает физиологической толерантности. Из-за этого изолированные антигены остаются для иммунной системы организма как будто чужими, «*non self*». Столько времени, сколько барьеры остаются непроницаемыми, контакт иммунной системы с этими антигенами невозможен, так как в системную циркуляцию антигены не попадают, равно как и иммунокомпетентные клетки, которые могут их выявить, не проникают в орган. По этой причине и иммунная (аллергическая) реакция не развивается. В случае травматического повреждения этих органов, органоспецифические антигены переходят барьер и попадают во внутреннюю среду организма, где обнаруживаются соответствующим клоном лимфоцитов как чужие, и против них развиваются иммунные (аллергические) реакции - аллергический офтальмит, энцефалит, орхит и др. Таким образом, эти реакции по своей сущности кажутся абсолютно физиологическими, хотя и с патологическими последствиями. Согласно этой гипотезе аутоаллергические заболевания представляются болезнями барьеров органов, а не иммунной системы, которая функционирует физиологически.

Появления мутантных клонов лимфоцитов. Вследствие спонтанных или индуцированных мутаций могут вновь появиться запрещённые клоны лимфоцитов, которые синтезируют и фиксируют на мембране рецепторы для собственных антигенов (эти клоны в онтогенезе были элиминированы). Таким образом, согласно этой гипотезе, аутоиммунитет является болезнью иммунной системы.

Аутоиммунитет как иммунодефицитное состояние. Вследствие генетических дефектов появляются гены иммунной гипореактивности. Эти мутантные гены у гетерозиготных лиц не проявляются, а у гомозиготов происходит экспрессия гипореактивности к любому микробному антигену. В случаях, когда микроорганизмы повреждают органы, обладающие гистогематическими барьерами, изолированные, секвестрированные органоспецифические антигены, к которым отсутствует физиологическая иммунологическая толерантность, высвобождаются, что вызывает аутоаллергические реакции путём вышеописанного механизма. Следовательно, в этой концепции патогенез аутоиммунных реакций представляется двояко: иммунодефицит создаёт условие для микробного поражения барьеров и высвобождения изолированных антигенов.

Иммунодефицит Т-супрессоров. Физиологическая толерантность к собственным антигенам обеспечивается и функцией лимфоцитов Т-супрессоров, которые ингибируют бласттрансформацию, пролиферацию В-лимфоцитов, их трансформацию в плазмоциты и, далее, синтез и продукцию антител к собственным антигенам. В отсутствии или при уменьшении популяции Т-супрессоров становится возможной иммунологическая реакция к собственным антигенам. Этот механизм лежит, возможно, в основе системной красной волчанки, ревматоидного артрита, диссеминированного склероза.

Нарушение процесса опознавания аутоантигенов. Собственные антигены опознаются рецепторами иммунокомпетентных клеток, контролируемые главным комплексом гистосовместимости (МНС). МНС представляет идиотипы или антиидиотипы иммуноглобулинов. Выработка антител к этим клеточным рецепторам и взаимодействие с ними приводит к нарушению опозновония *self*-а и делает возможным развитие аутоиммунных реакций.

Перекрёстная реакция антигенов. Некоторые микробные антигены схожи по структуре с антигенными детерминантами макроорганизма («антигенная мимикрия»). В этих случаях проникшие микроорганизмы индуцируют выработку антител, которые могут взаимодействовать как с микробными антигенами, так и перекрёстно с собственными антигенами хозяина, что приводит к повреждению собственных тканей.

Изменение структуры аутоантигенов. Под действием ионизирующего излучения, высокой температуры, микробов, вирусов происходит денатурация собственных антигенов, к которым организм в онтогенезе выработал толерантность. В результате собственные антигены приобретают новые свойства, что вызывает иммунологическую реакцию организма. Пока остаётся неясным, почему антитела, выработанные против изменённого антигена, взаимодействуют и с неизмененными, интактными антигенами, вызывая тканевые аутоалергические повреждения, которые продолжаются даже после выведения из организма денатурированного антигена.

Представленные здесь гипотетичные механизмы не исключают друг друга и, вероятно, все они могут быть присутствовать в различных комбинациях в патогенезе

аутоаллергических заболеваний, так как существенной их чертой является снятие иммунологической толерантности.

Хотя все аутоиммунные реакции имеют схожий патогенез, они обладают и некоторыми особенностями.

Тиреоидит Хашимото обусловлен выработкой антител против тиреоглобулина из состава тиреоцитов, а иммунологическая реакция активирует комплемент, который и вызывает воспаление и повреждение щитовидной железы.

Пернициозная анемия (В-$_{12}$-дефицитная) основывается на локальном синтезе антител против внутреннего антианемического фактора, который секретируется слизистой желудка в желудочный сок и способствует защите и абсорбции витамина B_{12} (внешнего антианемического фактора). Освобождение и секреция в состав желудочного сока специфических антител инактивирует внутренний фактор, что вызывает мальабсорбцию и дефицит витамина B_{12} - таким образом, возникает мегалобластическая аутоиммунная анемия (анемия Аддисон-Бирмер).

Повреждение гемато-тестикулярного барьера приводит к выходу в системную циркуляцию спермальных антигенов, что обусловливает синтез антиспермальных антител, которые агглютинируют и иммобилизуют сперматозоиды, делая их неспособными к оплодотворению.

При болезни Гудпасчер (*Goudpascher*) (гломерулонефрит, ассоциированный с легочными кровотечениями) на базальной мембране почечного клубочка откладываются иммуноглобулины G и фрагмент C_3 комплемента, что вызывает гломерулонефрит.

При миастении (мышечной слабости) происходит синтез аутоантител против рецепторов ацетилхолина на постсинаптической мембране скелетных мышц. Аутоиммунное повреждение рецепторов делает постсинаптическую мембрану ареактивной к ацетилхолину и, в результате, возникает мышечный парез, затруднение произвольных движений.

К аутоиммунным заболеванием III типа с иммунными комплексами относится системная красная волчанка (СКВ), которая имеет в основе патогенеза выработку антител к собственным нуклеопротеидам (ДНК, РНК). Так как нуклеопротеиды не обладают органной специфичностью, антитела взаимодействуют с ДНК и РНК всех органов. По этой причин поражение носит системный, генерализованный характер. Из-за того, что нуклеопротеиды хорошо растворимы, а комплемент частично истощается, комплекс антиген-антитело не может фагоцитироваться и долгое время циркулирует в крови, пропитывая субэндотелиальные пространства, поражая базальную мембрану капилляров кожи, сердца, почечных клубочков и других органов.

К клеточным аутоиммунным заболеваниям IV типа относится также тиреоидит, орхит, энцефалит и другие, в течение которых в повреждённом органе накапливаются моноциты, гистиоциты, лимфоциты, эпителиоидные клетки, другие эффекторные клетки, вызывающие прямой цитотоксический эффект, цитолиз посредством лимфокинов и лизосомальных ферментов.

17. НАРУШЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

17.1. Артериальная гиперемия
17.2. Венозная гиперемия
17.3. Ишемия
17.4. Эмболия
17.5. Стаз крови
17.6. Нарушения реологических свойств крови

Нарушения периферического кровообращения характеризуются увеличением или уменьшением притока крови к органу (гиперперфузия или гипоперфузия). Конкретными формами этих нарушений являются артериальная гиперемия, венозная гиперемия, ишемия и стаз крови (венозный, ишемический капиллярный).

17.1. Артериальная гиперемия

Артериальная гиперемия представляет собой чрезмерное наполнение органа или части ткани артериальной кровью в результате увеличенного притока крови с одновременным увеличением гемоперфузии органа.

Этиология. Классификация этиологических факторов, вызывающих артериальную гиперемию, производится в соответствии со многими критериями. По происхождению выделяют эндогенные и экзогенные факторы. По своей природе, экзогенные факторы подразделяются на механические (механическая травма, местное действии гипобарием), физические (повышенная температура), химические (кислоты, основы, спирт), биологические (бактериальные токсины или паразитарные токсины), психогенные. К эндогенным факторам относятся некоторые медиаторы и гормоны (ацетилхолин, серотонин, гистамин), метаболиты (аденозин, молочная кислота) простагландины, другие биологически активные вещества (кинины). По патогенетическому потенциалу факторы вызывающие артериальную гиперемию подразделяются на физиологические и патогененные. Согласно биологической значимости, артериальная гиперемия может быть классифицирована на физиологическую и патологическую.

Физиологическая артериальная гиперемия может быть вызвана как физиологическими, так и патогенными факторами. Отличительной чертой физиологической гиперемии является количественное и качественное соответствие этиологическому фактору и ей характер – приспособительный, защитный или компенсаторный. Патологическая гиперемия – это гиперемия не соответствующая этиологическому фактору и лишенная биологической целесообразности (например, нейропаралитическая гиперемия вызванная механической травмой вазомоторных нервов).

Патогенез. Основным патогенетическим фактором (главное патогенетическое звено) артериальной гиперемии является расширение артериол, которое происходит посредством различных патогенетических механизмов: нейрогенных, гуморальных или метаболических.

Артериальная гиперемия *нейрогенного механизма* может быть нейротонического типа и нейропаралитического.

Нейротонический механизм артериальной гиперемии состоит в преобладании сосудорасширяющих воздействий над сосудосуживающими, что приводит к расши-

рению просвета сосуда. Это может быть результатом увеличения тонуса парасимпатической вегтативной нервной системы и, соответственно, уровня ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах сосудов при прямом раздражении рецепторов с парасимпатичсской проекцией, центров, преганглионарных волокон и интрамуральных парасимпатических узлов механическими, физическими, химическими и биологическими раздражителями. Вазодиллятация может быть и результатом повышенной концентрации в межклеточном пространстве ионов калия, водорода и др. Типичным примером нейрогенной артериальной гиперемии нейротонического типа является гиперемия лица или шеи в результате каких либо эмоций или патологий со стороны внутренних органов (яичники, сердце, печень, легкие). Артериальная гиперемия кожи в областях проекции межреберных нервов при герпесе также является нейротонической. По холинергическому механизму (действие ацетилхолина) развивается артериальная гиперемия слюнных желез, языка, наружных половых органов, сосуды которые имеют парасимпатическую иннервацию. При отсутствии парасимпатической иннервации развитие артериальной гиперемии обусловлено симпатической холинергической иннервацией (М-холинорецепторы) либо гистаминергической (H_2 рецепторы).

Механизм нейрогенной гиперемии *нейропаралитического* типа состоит в расширении сосудов, вызванном уменьшением тонуса симпатической нервной системы и, соответственно, уровня катехоламинов в нервно-мышечных синапсах артериол. Это может быть результатом повреждения узлов, постганглионарных волокон или симпатических нервных окончаний при травме или хирургических вмешательствах. Другим механизмом развития нейропаралитической артериальной гиперемии может быть уменьшение адренореактивности сосудов из-за физико-химических изменений в очаге воспаления (например, тканевой ацидоз снижает сосудосуживающее действие катехоламинов). Так как симпатическая иннервация ответственна за сосудистый тонус, при уменьшении или прерывании ее влияние на сосуды их ослабевает. В этих условиях под действием внутрисосудистого давления сосуды расширяются и, таким образом, устанавливается артериальная гиперемия. Нейрогенная артериальная гиперемия нейропаралитического типа может быть вызвана и фармакологическим путем при использовании ганглиоблокаторов (гуанетидин), которые препятствуют передаче импульсов на периферию на уровне симпатических узлов, при блокировании симпатических нервных окончаний симпатолитическими препаратами (резерпин) и α-адреноблокаторами (фентоламин). В этом случае блокируются медленные потенциал зависимые каналы кальция, что препятствует проникновению этого элемента из межклеточного вещества в сосудистые миоциты по направлению электрохимического градиента и, таким образом, становится невозможным сокращение миоцитов в ответ на действие норадреналина.

Нейромиопаралитический механизм артериальной гиперемии состоит в истощении запасов катехоламинов в пузырьках симпатических нервных окончаний либо в уменьшении тонуса гладкомышечных волокон артериол в случае длительного сдавления сосудов (например, при асците). Другой причиной является уменьшение реактивности адренореактивных структур кровеносных сосудов в условиях тканевого ацидоза, или в присутствии других вазоактивных веществ антагонистов (например, гистамина).

Гуморальный механизм артериальной гиперемии состоит в увеличении в определенной области концентраций сосудорасширяющих биологически активных веществ (гистамина, аденозина, простагландинов и кининов) или в увеличении чувствительности сосудов к этим веществам (например в случае увеличения концентрации калия в межклеточном пространстве).

Метаболический механизм артериальной гиперемии состоит в расширении артериол в результате прямого действия на гладкую мускулатуру сосудов продуктов тканевого метаболизма, которые уменьшают сосудистый тонус, независимо от нервного влияния. В этом случае даже денервация какой-либо части ткани или органа не препятствует установлению метаболической артериальной гиперемии. Важную роль в увеличении притока крови при метаболической гиперемии играют продукты тканевого метаболизма: возрастание концентрации ионов водорода с ацидозом, накопление углекислого газа, аденозиндифосфата (АДФ), молочной кислоты и других веществ, которые снижают тонус сосудов, увеличивают чувствительность сосудистых миоцитов к аденозину, облегчают диссоцию оксигемоглобина.

В зависимости от биологического процесса, артериальная гиперемия может быть функциональной, реактивной, адаптивной, коллатеральной, дисвегетативной (преобладание тонуса нервной парасимпатической системы – парасимпатикотония или симпатоплегия), психоэмоциональной, воспалительной, аллергической, при гиперкалиемии, ацидозе и др.

Функциональная артериальная гиперемия представляет собой расширение артериол с увеличением притока артериальной крови к органам с интенсивной функцией (гиперемия поджелудочной железы во время пищеварения, скелетных мышц при физическом напряжении, головного мозга при психическом напряжении, почек при функциональной перегрузке и др.). Функциональная артериальная гиперемия развивается посредством метаболических и гуморальных патогенетических механизмов. Например, в головном мозге и в мышцах вазодиллятация происходит благодаря преимущественному действию продуктов тканевого метаболизма. В поперечно-полосатых мышцах деполяризация цитоплазматической мембраны при сокращении миоцита сопровождается выходом калия из клетки в межклеточное пространство, откуда калий достигает клетки гладкой мускулатуры сосудов, вызывая их деполяризацию, снижение сосудистого тонуса, расширение и увеличение притока крови.

Важная роль в патогенезе функциональной артериальной гиперемии принадлежит и гуморальным факторам. Например, желудочные и кишечные гормоны воздействуют на сосуды желудочно-кишечного тракта, вызывая их расширение пропорционально функциональным потребностям. Так, секретин способствует расширению сосудов мускулатуры желудка, холецистокинин расширяет сосуды кишечника, а глюкагон прямо действует на артериальные сосуды печени.

В механизме функциональной артериальной гиперемии принимают участие и механические факторы. Например, сдавление сосудов во время мышечных сокращений обуславливает уменьшение тонуса артериол скелетных мышц, что способствует их нейропаралитическому расширению.

Биологическое значение функциональной артериальной гиперемии состоит в обеспечении соответствия между возросшими потребностями работающего органа и уровнем метаболизма посредством увеличения притока крови.

Реактивная артериальная гиперемия основывается на механических и гуморальных патогенетических механизмах и связанна непосредственно с химическими изменениями в ишемизированных тканях. Расширение сосудов происходит благодаря действию продуктов тканевого метаболизма (углекислого газа, молочной кислоты, аденозина, ионов). Наряду с метаболическим механизмом, в увеличении притока крови участвует также миогенный механизм ауторегуляции кровотока. При ишемии имеет место уменьшение кровотока и падение внутрисосудистого давления. Это снижает сосудистый тонус. В постишемическом периоде, при возобновлении кровотока, восстановление внутрисосудистого давления вызывает растяжение стенки гипотоничного сосуда и обильный приток крови – возникает реактивная артериальная гиперемия. В случае обтурации вены (венозная гиперемия), когда внутрисосудистое давление в артериолах поддерживается на нормальном уровне, эти реакции отсутствуют.

Биологическое значение реактивной артериальной гиперемии состоит в устранении метаболических нарушений, вызванных ишемией (гипоксии, ацидоза, дефицита энергии) и репарации поврежденных структур.

Другие виды артериальной гиперемии (воспалительная, аллергическая, ацидотическая, коллатеральная, при гиперкалиемии) изложены в соответствующих разделах.

Проявления артериальной гиперемии состоят из нарушений гемодинамики, лимфодинамики и метаболизма.

Местными гемодинамическими и лимфодинамическими изменениями являются следующие:

а) расширение артериальных сосудов под воздействием причинных факторов, возрастание притока и гидростатического давления крови в артериолах, капиллярах и венулах, которые ответвляются от расширенных сосудов;

б) возрастание линейной и объемной скорости кровотока (количество крови, которое протекает через сосуд за единицу времени) из-за расширения сосудов – гиперперфузия;

в) возрастание давления крови в микрососудах, расширение мелких артерий и артериол; пульсация артериальных сосудов мелкого калибра, в которых кровоток, в обычных условиях, является равномерным;

г) возрастание количества функционирующих сосудов и расширение сосудистой сети в гиперемированном регионе, увеличение притока крови и интенсивности микроциркуляции;

д) повышение транскапиллярной фильтрации в результате увеличения гидростатического давления крови в капиллярах, одновременно с уменьшением резорбции; увеличение объема межклеточной жидкости;

е) усиление лимфогенеза и лимфоциркуляции.

Изменение тканевого метаболизма включает следующие явления:

а) уменьшение артерио-венозной разницы по кислороду – возникает «артериализация» венозной крови вследствие увеличения скорости кровотока и сокращения времени циркуляции эритроцитов по метаболическим кровеносным сосудам (капиллярам);

б) гиперперфузия приводит к увеличению потребления кислорода и питательных веществ тканями одновременно с полным выведением из тканей метаболических шлаков;

в) интенсификация окислительных метаболических процессов в гиперемированном регионе;

г) повышение энергообразования, накопление питательных и макроэргических веществ в клетках гиперемированой ткани;

д) увеличение энергетического и функционального потенциала органа;

е) возрастание реактивности и резистентности гиперемированных тканей на патогенные воздействия.

Внешние проявления артериальной гиперемии сводятся к следующим:

а) диффузная эритема в результате расширения артериальных сосудов в регионе, усиления сосудистой сети, увеличения притока крови богатой оксигемоглобином и артериализации венозной крови;

б) рост местной температуры вследствии интенсивного притока артериальной крови и увеличения метаболизма и процессов теплообразования;

в) незначительная припухлость гиперемированного участка в результате переполнения органа кровью и увеличения фильтрации и лимфообразования;

г) увеличение тканевого тургора в результате оптимальной гидратации вследствие переполнения ткани кровью и лимфой.

Последствия. Как физиологическая артериальная гиперемия, так и гиперемия, сопровождающая различные патологические процессы, могут иметь благоприятное и неблагоприятное последствие для организма. Благоприятными последствиями артериальной гиперемии являются:

а) создание оптимальных условий для роста специфической функции органа или ткани;

б) стимуляция основных неспецифических функций тканей (размножение клеток, регенерация, репаративные процессы, анаболические пластические процессы, трофика, защитные реакции и местная резистентность, лимфообразование и дренаж тканей др.);

в) оптимальное пластическое и энергетическое обеспечение процессов гипертрофии и гиперплазии.

Благоприятные эффекты являются обоснованием для применения артериальной гиперемии с лечебной целью в больных органах. Она вызывается посредством различных лечебных процедур, например согревающих компрессов, горчичников, физиотерапевтических процедур, применение фармакологических сосудорасширяющих препаратов.

Неблагоприятные последствия может иметь как физиологическая артериальная гиперемия, так и гиперемия при патологических процессах. Так, чрезмерное расширение сосудов мозга на фоне атеросклероза может осложниться разрывом сосудистой стенки и кровоизлиянием в мозг (геморрагический инсульт). Возрастание притока крови к скелетным мыщцам при физическом напряжении или к другим органам при их функциональной артериальной гиперемии, вызывает перераспределение крови в организме с уменьшением кровотока и расстройством кровообращения в мозге, проявляющееся обмороком, коллапсом. Артериальная гиперемия в очаге воспаления, наряду с положительным биологическим значением, может вызвать распространение патогенного возбудителя в другие органы.

Биологическое значение. В большинстве случаев артериальная гиперемия сопровождается гиперперфузией органа с улучшением тканевого метаболизма, трофики,

резистентности, репаративных способностей и функции органа, составляя реакцию адаптации, защиты и компенсации.

17.2 Венозная гиперемия

Венозная гиперемия представляет собой чрезмерное наполнение участка ткани или органа венозной кровью в результате уменьшения оттока крови по венам с одновременным уменьшением перфузии.

Этиология. Общим действием этиологических факторов, вызывающих венозную гиперемию, является возрастание механического сопротивления для оттока крови из органа или ткани. Это может быть результатом уменьшения разницы давления между артериями и венами, уменьшения присасывающей силы грудной клетки, уменьшение просвета вен (сдавление, обтурация, облитерация), изменение структуры и механических свойств вен.

Уменьшение разницы давления между артериями и венами является результатом поражения сердца со снижением нагнетательной функции правого и левого желудочков с венозной гиперемией соответственно в малом или большом круге кровообращения, снижение растяжимости сердца и ограничение диастолического наполнения желудочков при экссудативном перикардите. Это обусловливает снижение артериального давления одновременно с ростом центрального венозного давления, что снижает разницу давлений в артериях и венах и затрудняет возврат крови по венам к сердцу.

Уменьшение аспирационной силы грудной клетки приводит к росту внутригрудного давления, что наблюдается при медиастинальных и плевральных опухолях, гемотораксе, пневмотораксе и др. В нормальных условиях давление крови в грудном участке крупных вен является отрицательным относительно атмосферного. Рост внутригрудного давления увеличивает давление в венах, которое становится чрезмерным (положительным), затрудняя венозный возврат к сердцу.

Уменьшение просвета вен путем сдавления может быть вызвано опухолью, рубцом, отеком, лигатурой, которые сжимают вену, увеличивая резистентность току крови. Обтурация (закупорка) просвета вен чаще обусловлена тромбом. Различные патологические процессы, локализованные в стенке вены (воспаление, склероз, отложение веществ) приводят к облитерации - утолщение стенки параллельно с сужением просвета вены, что увеличивает механическое сопротивление току крови.

Другой причиной может быть конституциональная недостаточность эластичности стенки вен, что чаще проявляется в венах нижних конечностей, и приводит к постепенной диллятации вен, относительной недостаточности венозных клапанов, задержеа крови в венах с возрастанием гидростатического давления в них. Все это препятствует оттоку крови от тканей и ведет к венозной гиперемии.

В условиях нарушения оттока крови по магистральным венам имеет место расширение коллатеральных вен с явлениями венозной гиперемии. Так, при циррозе печени блокируется отток из воротной вены в печеночные вены, сопровождающийся портальной гипертензией. В этих условиях открываются порто-кавальные анастомозы, что сопровождается возвратом крови к сурдцу по околопупочным (параомбиликальным), пищеводным венам и нижним геморроидальным, вызывая значительную венозную гиперемию в этих участках.

Патогенез. Главным патогенетическим фактором (главное звено), лежащим в основе развития всех последующих изменений, вызванных венозной гиперемией, является снижение венозного оттока и гипоперфузия органа, в котором развивается венозная гиперемия. Это проявляется нарушением гемодинамики, лимфообразования и местной лимфодинамики, нарушениями метаболических процессов, изменением структуры и функций органа.

Проявления.

Нарушения гемодинамики, лимфообразования и местной лимфодинамики имеют следующие проявления:

а) снижение оттока крови от органа, подверженного прямому действию этиологических факторов, с продолжающимся некоторое время нормальным артериальным притоком; избыток притекающей крови накапливается в податливом венозном секторе;

б) чрезмерное накопление крови в венозных сосудах микроциркуляторного русла, рост гидростатического давления крови в капиллярах, посткапиллярах, венулах и венах;

в) параллельно с увеличением давления крови в венозном секторе, артерио-венозный градиент давления крови уменьшается, что снижает приток артериальной крови, линейную и объемную скорость и объемный кровоток в органе;

г) увеличение сосудистой сети по причине расширения сосудов и их переполнения кровью;

д) ускорение процесса трансмуральной фильтрации жидкой части крови в капиллярах и венах в результате возрастания эффективного давления фильтрации;

е) снижение процесса интерстициально-сосудистой резорбции; сочетание и накопление в избытке межклеточной жидкости с возрастанием механического давления ткани;

ж) гемоконцинтрация в сосудах гиперемированного участка с увеличением гематокрита, вязкости крови с агрегацией клеток крови и свертыванием крови;

з) увеличения лимфообразования в результате интенсивного перехода итерстициальной жидкости в лимфатические сосуды;

и) снижение оттока лимфы из органа в результате сдавления лимфатических сосудов увеличеным механическим давлением;

к) образование отека как следствие увеличения гидростатического давления крови в сосудах, увеличения проницаемости сосудов, лимфостаза и гиперосмолярности межклеточного пространства.

Метаболические изменения:

а) уменьшение доставки к органу кислорода и питательных веществ - гипоксия и гипонутриция;

б) нарушение капиллярно-интерстициального газообмена в результате отека;

в) снижение окислительных метаболических процессов и процессов энергообразования;

г) интенсификация анаэробных катаболических процессов с накоплением кислых промежуточных метаболитов - метаболический ацидоз;

д) качественные нарушения метаболизма с накоплением промежуточных продуктов - молочной кислоты, кетоновых тел, продуктов протеолиза;

е) снижение функции органа, снижение адаптивных, компенсаторных, защитных и репаративных способностей;

ж) повреждение клеток подвергшихся гипоксии, гипонутрици, ацидозу и гипоэнергообразованию: некроз со снижением популяции клеток, склероз - замещение специфической ткани соединительной тканью.

Внешние проявления венозной гиперемии:

а) покраснение с цианотическим оттенком гиперемированного региона благодаря переполнению сосудов венозной кровью, богатой восстановленным, неоксигенированным гемоглобином карбогемоглобином;

б) припухлость органа или ткани вследствие отека;

в) уменьшение местной температуры как результат снижения притока артериальной крови, уменьшения энергообразования;

г) кровотечения в результате разрыва чрезмерного расширенных вен и повышенного венозного давления.

Последствия. Местные последствия венозной гиперемии любого происхождения биологически нецелесообразны и обусловлены гипоперфузией, гипоксией, пониженным питанием и энергообразованием, нарушением метаболизма органа. Основными последствиями венозной гиперемии являются:

а) венозный стаз;

б) повреждение клеток подверженных действию гипоксии, дефициту энергии, нарушению метаболизма;

в) некроз;

г) воспаление;

д) атрофия;

е) склероз органа.

Венозная гиперемия общего характера (портальная гиперемия, застой в малом либо большом круге кровообращения) наряду с местными изменениями, может вызвать и нарушение системной гемодинамики с тяжелыми последствиями. Чаще всего эти нарушения возникают в результате обтурации коллекторных вен большого калибра - воротная вена, нижняя полая вена. Накопление и задержка крови в этих венозных сосудах (они могут вместить до 90% общего объема крови) уменьшает приток венозной крови к сердцу, значительно снижают сердечный выброс и артериальное давление – наступает циркуляторная сосудистая недостаточность, коллапс. В результате снижается приток крови к жизненно важным органам, в том числе к мозгу.

Биологическое значение. Венозная гиперемия имеет отрицательный биологический характер. По этой причине при установлении венозной гиперемии необходимо восстановить кровообращение путем удаления препятствия току крови. Для восстановления поврежденных структур и нарушенных функций вследствие венозной гиперемии необходимо ликвидировать главные патогенетические факторы: гипоперфузию, гипоксию, гипотрофику, ацидоз и метаболические расстройства.

17.3. Ишемия

Ишемия представляет собой нарушение периферического кровообращения, гипоперфузиию органа в результате уменьшения либо прекращения притока крови.

Этиология. Общим эффектом свойственным всем этиологическим факторам ишемии является уменьшение просвета приносящей артерии, уменьшения притока

крови, гипоперфузия органа. Ишемия может быть вызвана различными патогенными факторами. По их происхождению этиологические факторы ишемии классифицируются на экзогенные и эндогенные. По их природе, причинные факторы ишемии могут быть механические, физические (пониженная температура), химические (никотин, эфедрин, мезатон), биологически активные вещества (катехоламины, ангиотензин II, простагландины F , вазопрессин), биологические (токсины микроорганизмов и др.).

Патогенез. В патогенезе ишемии различают 3 основных механизма снижения притока крови к органу или ткани: нейрогенный, гуморальный и механический.

В зависимости от этиологического фактора и патогенетических механизмов, ишемия может быть классиыицирована на следующие виды:

а) нейрогенная или ангиоспастическая - результат артериального спазма при возрастании тонуса симпатической иннервации;

б) обтурационная, когда сосудистый просвет закрывается тромбом, эмболом

в) облитерационная, когда просвет сосуда сужен из-за утолщения его стенки (воспалениеб склерозирование, раличие атероматозной бляшки);

г) компрессионная, при сдавлении артериальных сосудов извне опухолью, рубцом, лигатурой и др.;

д) перераспределительная, когда возрастание притока крови к одним гиперемированным органам приводит к снижению кровотока в других органах (например, гиперемия брюшных органов становится причиной ишемии головного мозга).

Нейрогенный механизм ишемии проявляется продолжительным ангиоспазмом установленный нейро-рефлекторным путем. Нейрогенный ангиоспазм является результатом нарушения вегетативного равновесия с преобладанием вазоконстрикторного действия симпатической нервной системы на артериолы над сосудорасширяющим действием парасимпатической системы.

Другим механизмом вазоконстрикции может быть возрастание адренореактивности стенки артериол, обусловленной ростом концентрации ионов натрия и кальция в сосудистых миоцитах, механизм названный *нейротоническим*. Этот механизм вазоконстрикции встречается при возбуждении сосудодвигательного центра при арахноидитах, травмах или опухолях спинного мозга.

Сосудистый спазм может быть вызван рефлекторным путем при действии физических, химических, биологических раздражителей либо в случае сильного болезненного раздражения. Ангиоспастическая ишемия вызывается также психогенными факторами или эмоциями (страх, гнев и др.).

Возбуждение рецепторов внутренних органов (кишечника, желчевыводящих путей, мочевого пузыря, матки) вызывает сосудистый спазм в других органах по рефлекторному висцеро-висцеральному механизму. Так, холецистит или печеночная колика может сопровождаться спазмом коронарных сосудов и стенокардией. Сужение коронарных сосудов может быть вызвано также раздражением желудочных барорецепторов (гастокоронарный рефлекс), длительным раздражением двенадцатиперстной кишки. Ишемические зоны вплоть до некроза могут появиться в органах, отдаленных от прямого действия патогенных факторов. Например, спазм приносящих артерий почечных клубочков с анурией наблюдается после операционных вмешательств на мочевой пузырь, а ишемия и образование острых язв в желудке и двенадцатиперстной кишки - при травме ЦНС или при массивных ожогах.

Вазоконстрикция может быть результатом снижения сосудорасширяющего влияния, в частности, тонуса парасимпатической иннервации (например, при поражении интрамуральных парасимпатических узлов или нервных стволов при воспалении, механической травме, опухолевом процессе или хирургических вмешательствах). Эта разновидность нейрогенной ишемии называется «нейропаралитической».

В основе гуморального механизма ишемии стоит действие на сосуды органа или ткани эндогенных веществ с сосудосуживающим действием, таких как ангиотензин II, простагландины группы F, тромбоксан A_2, катехоламины. Гиперсекреция катехоламинов из мозгового слоя надпочечников наблюдается при стрессе. Ишемический эффект наблюдается при снижениеи холинореативности стенки артериол.

Уменьшение притока крови к органу или ткани может быть результатом появления механического препятствия на пути тока крови по артериям, что приводит к значительному сужению просвета сосуда, возрастанию сосудистого сопротивления и, одновременно, уменьшает приток крови к органу. Этим препятствием может быть сдавление, обтурация или облитерация артерии.

Сдавление сосудов извне может быть вызвано опухолью, рубцом, отеком, наложенным с целью остановки кровотечения жгутом. Ишемия от сдавления головного мозга вызывается повышенным внутричерепным давлением.

Обтурация просвета сосуда может быть вызвана тромбом, эмболией, эритроцитарными агрегатами. Зачастую обтурационнная ишемия осложнена ангиоспастическим компонентом.

Облитерация артериальной стенки возникает при отеке, воспалении, склерозе или пропитывание стенки сосуда атероматозными массами. Облитерирующий эндартериит, узловатый периартрит также вызывают сужение просвета сосуда и приток крови к органу.

Проявления. Ишемия проявляется гемодинамическими метаболическими, функциональными и структурными изменениями ишеминизированного органа.

Гемодинамические нарушения:

а) *сужение просвета* артерии вызваное прямым действием патогеного фактора со снижением притока крови - *гипоперфузия;*

б) *снижение объемной скорости кровотока,* уменьшение наполнения сосудов органа кровью;

в) *снижение гидростатического давления крови* дистальнее припятствия кровотока;

г) *уменьшение сосудистой сети* как результат уменьшения общего количества крови в сосудах органа и уменьшения количества функционирующих капилляров (нефункционирующие капилляры становятся «плазмотическими»);

д) *замедление процесса транскапиллярный фильтрации* с одновременной интенсивной резорбцией интерстициальной жидкости;

е) *замедление лимфогенеза;*

Метобилические нарушения:

а) *гипоксия и гипонутриция* - снижение поступления кислорода и питательных веществ к ишеминизированному органу;

б) *гипоэнергогенез* - снижение окислительного метаболизма и энергообразования;

в) *интенсивный анаэробный метаболизм и метаболический ацидоз* с накоплением промежуточных кислых метаболитов;

г) *уменьшение резервов* питательных макроэргических веществ в органе;

д) *гипофункция* ишеминизированного органа;

е) *повреждение и лизи склеток* в результате гипоксии, ацидоза, дисметаболизма;

ж) *некроз, воспаление, склероз, атрофия* органа.

Внешние проявления:

а) *бледность* ишеминизированных тканей как результат снижения притока крови;

б) *снижение местной температуры* вследствие сниженного притока крови, уменьшение метаболизиа и энергообразования;

в) *уменьшение в объеме* органа или ткани и *ослабление тургора* (механического тонуса) вследствие снижения наполнения кровью, уменьшения объема интерстициальной жидкости и лимфы, дегидратация клеток;

г) *локальные боли и парастезии* как результат гипоксии и раздражения нервных окончаний.

Последствия. Местные последствия ишемии: а) ишемический стаз крови; б) клеточные повреждения; в) клеточные дистрофии; г) некроз; д) воспаление; е) склероз.

Важную роль в исходе ишемии играет коллатеральное кровообращение, осуществляемое по боковым ответвлениям от магистрального сосуда. Коллатерали в различных органах различаются по типу сосудов (артериальные, венозные, капиллярные), по типу анастомозирования (латеральные, терминальные анастомозы), по суммарному просвету относительно магистрального сосуда.

С функциональной точки зрения коллатерали классифицируются на следующие виды:

а) коллатерали абсолютно достаточные – сумма просвета всех коллатералей равна либо превосходит просвет обтурированного сосуда; в этих случасях кровоток органа полностью востановливается (например, в скелетных мышцах, кишечнике);

б) относительно достаточные - просвет коллаттералей в сумме намного меньше просвета обтурированного сосуда и циркуляция восстанавливается лишь частично, не предупреждая полностью патологического исхода (например, в легких);

г) абсолютно недостаточные – артериальные коллатерали отсутствуют, кровообращение осуществляется только по капиллярам и, в случае пепятствия в магистральном сосуде, кровоток не может быть поддержан на достаточном для жизни уровне (например, в миокарде).

Развитие некроза вследствие ишемии зависит также от чувствительности ткани к гипоксии. Так, некроз головного мозга наступает через несколько минут после закопорки сосуда, тогда как в скелетных мышцах, костях и других тканиях – лишь через несколько часов.

В норме, в покое, кровь, поступающая по магистральному сосуду, достаточна для жизнеобеспечения органа и, поэтому, коллатеральные сосуды не функционируют. Раскрытие коллатеральных сосудов зависит от следующих факторов:

а) от разницы давления крови между участками сосуда проксимально и дистально от припятствия;

б) от гипоксии и скопления в ишемизированной зоне метаболитов и биологически активных веществ с сосудорасциряющим действием (аденозин, ацетилхоли, кинины и др.);

в) от активация местных парасимпатических механизмов регуляции кровотока, что приводит к диллятации коллатералей.

Биологическое значение. Ишемия имеет биологичеки отрицательный характер с тяжелыми последствиями для ишеминизированного органа: воспаление, дистрофия, некроз.

17.4 Эмболия

Одной из причин ишемия является патологический процесс названный эмболией.

Эмболия - это наличие и циркуляция по кровеносным сосудам эндогенных или экзогенных чужеродных частиц, которые закупоривают просвет сосуда и нарушают кровообращение.

Этиология. В соответствии с природой эмбола, эмболия может быть экзогенного и эндогенного характера. Экзогенные эмболы проникают в просвет сосуда из окружающей среды. К этой группе эмболий относится воздушная, газовая, микробная, паразитарная и эмболия инородными телами. К группе эндогенных эмболий относится тромбоэмболия, тканевая, жировая, клеточная, эмболия амниотической жидкостью и атероматозными массами.

В зависимости от локализации, различают эмболию большого и малого круга кровообращения, эмболию воротной вены.

По направлению перемещения эмбола различают ортоградную, ретроградную и парадоксальную эмболию.

Патогенез. Механизмы образования и развития эмболии зависят от происхождения и свойств эмбола, от закупориваемого сосуда и от траектории движения эмбола.

Воздушная эмболия представляет собой закупорку сосуда атмосферным воздухом. Проникновение воздуха в сосуд возможно при ранении крупных вен (яремных, подключичных), венозных синусов черепа. В этих сосудах давление крови ниже атмосферного, а их стенки плотно сращены с окружающими тканями и не спадаются. При их ранении место разрыва зияет, и атмосферный воздух засасывается внутрь сосуда. Воздушные пузыри перемещаются током крови, достигая правый желудочек и, далее, сосуды малого круга. В зависимости от размера пузырей, возможна закупорка крупных ветвей легочной артерии, либо капилляров малого круга. Закупорка 2/3 капилляров малого круга приводит к смерти.

При баротравмах, вызванных взрывной волной либо резкой гипобарией (декомпрессией), возникает разрыв легочных альвеол с проникновением воздуха в сосуды через поврежденные альвеоло-капиллярные перегородки и попаданием эмболов в сосуды большого круга. Иногда воздушная эмболия является осложнением родов либо аборта, когда воздух проникает через разрывы венозных плацентарных синусов при сокращении матки.

Воздушная эмболия может быть также йатрогенным осложнением в результате неправильно выполненных манипуляций, например, при внутрисосудистых вливаниях, ангиографии.

Микробная эмболия является следствием проникновения микроорганизмов из первичных септических очагов в кровоток, обусловливая возникновение новых, метастатических очагов. Такая форма эмболии часто развивается при гнойном расплавлении тромбов.

Эмболия паразитами обусловлена проникновением паразитов (например, гельминтов), либо их личинок, в кровоток.

Эмболия инородными телами наблюдается редко – например, при огнестрельных раненияхБ с попаданием в кровоток пули или осколков.

Газовая эмболия представляет собой закупорку сосудов чистыми газами – кислородом, азотом. Внеутрисосудистое образование пузырьков из газов, растворенных в крови, возможно при резкой декомпрессии - при переходе от нормального давления к гипобарии (например, при дегерметизации летательных аппаратов на больших высотах), либо от гипербарии к нормальному давлению (например, при резком всплытии водолазов, т.н., кесонная болезнь).

Так как растворимость газов в иоде прямо пропорциональна давлению, при больших давлениях газы в большом количестве растворяются в крови, а при снижении давления растворимость газов падает и они выделяются в газообразном виде. Пузырьки кислорода постепенно растворяется в крови и исчезают, восстанавливая проходимость сосуда. Пузы ьки азота надолго остаются в сосудах, вызывая стойкие расстройства кровообращения. К тому же, на поверхности пузырьков азота происходит адгезия тромбоцитов, которые запускают процесс свертывания крови, что еще больше осложняет процесс. Так как эмболия азотом охатывает одновременно все сосуды в организме, то её последствия щчень серьезны. Следует отметить, что при гипербарии большое количество азота растворяется в жировой ткани, которая впоследствии выделяет в кровь новые порции газообразного азота.

Тромбоэмболия – закупорка сосуда тромбом, оторвавшимся от места образования, встречается наиболее часто. Так как тробы чаще всего (в 90% случаев) образуются в венах большого круга (вены нижних конечностей), при их отрыве от стенки вен они попадают сосуды малого круга. Лишь в случаях, когда тромб образуется в левом сердце и артериях большого круга (эндокардит, артериальные аневризмы, атеросклероз), возможна закупорка артерий большого круга (артерии мозга, сердца, почек, кишечника).

Тканевая эмболия является результатом перемещения с током крови фрагментов травмированных тканей – мышц, мщзга, печени.

Жировая эмболия представляет собой проникновение в кровоток капелек жира, произшедших из желтого, жирового костного мозга при переломе трубчаеых костей, подкожножировой клетчатки при массивных травмах.

Способствует жировой эмболии жидкое состояние эндогенных жиров при нормальной температуре тела и фиксации стенок сосудов к окружающим тканям, из-за чего поврежденные сосуды не спадаются. Таким образом, жировые капельки попадают в вены из костных каналов, а отсюда с током крови попадают в малый круг кровообращения, обтурируя мелкие сосуды, что приводит к тяжелым нарушениям гемодинамики. Через капилляры малого круга кровообращения (их диаметр превышает диаметр капилляров большого круга) и через артерио-венозные анастомозы капельки жира проникают в легочные вены, вызывая эмболию большого круга кровообращения. Объем летальной жировой эмболии для человека равен 0,9–3 мл/кг. Капельки жира в крови выявляются у 90% пациентов с переломами трубчатых костей, в то время как клинические проявления жировой эмболии наблюдаются намного реже. Адгезия тромбоцитов на поверхности капелек жира может привести даже к диссемини-

рованному внутрисосудистому свертыванию. Классическим примером является жировая эмболия, возникшая через 1-2 дня после травмы, подтвержденная присутствием капелек жира в моче и мокроте и проявившейся геморрагическими высыпаниями на коже, неврологическими нарушениями, дыхательными нарушениями, смертью в 10% случаев.

Клеточная эмболия представляет собой циркуляцию в крови опухолевых клеток из различных органов. Из задержанных клеток на новом месте развиваются метастатические опухоли.

Эмболия амниотической жидкостью представляет собой проникновение амниотической жидкости в поврежденные сосуды матки во время родов, либо при преждевременной отслойке плаценты. Встречается редко (1:80000 родов), но является очень тяжелым осложнением, т.к. приводит к закупорке вервей легочных артерий. Амниотическая жидкость содержит некоторое количество твердых частиц (эпителий, волосы, жиры, меконий, слизь), которые обтурируют капилляры малого круга кровообращения. Наряду с этим, составные части плаценты и амниотической жидкости обладают тромбопластическим действием, что приводит к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию. Смертность рожениц от эмболии составляет ок. 80%, а причиной смерти является массивное кровотечение вследствие истощения факторов свертывания.

Эмболия содержимым атером наблюдается при разрыве атеросклеротических бляшек и поражает сосуды большого кругаб часто сосуды мозга.

Эмболия малого круга кровообращения характеризуется резким повышением кровяного давления в легочной артерии проксимальнее эмбола и резким падением давления в артериях большого круга кровообращения. Предполагается, что гипотензия большого круга возникает рефлекторно вследствие раздражения барорецепторов легочной артерии на участке проксимальнее эмбола. Одновременно возникает недостаточность правого желудочка, что является следствием его перегрузки давлением, а также гипоперфузии и острой гипокси миокард из-за стойкой гипотензии в аорте.

Эмболия большого круга кровообращения. В основе эмболии большого круга кровообращения лежат патологические процессы, которые приводят к интенсификации тромбогенеза в левом отделе сердца (тромбоэндокардит), либо в сосудах большого круга кровообращения с последующим возникновением тромбоэмболии. Чаще всего наблюдается закупорка эмболом коронарных сосудов, внутренних сонных артерий, почечных, селезеночных артерий. Проникновение эмбола в различные сосуды зависит от диаметра эмбола и сосуда, от угла разветвления сосуда, от степени васкуляризации органа.

Эмболия воротной вены встречается редко, но характеризуется особыми проявлениями и тяжелыми нарушениями гемодинамики. Благодаря обширности бассейна воротной вены, ее закупорка ведет к переполнению венозной кровью органов брюшной полости (тонкий кишечник, селезенка) и развитию синдрома портальной гипертензии с повышением давления с 8-10 см. водного столба в норме до 40-60. Этот синдром характеризуется триадой признаков: асцитом, расширением поверхностных вен передней стенки живота и спленомегалией. Одновременно развиваются и общие проявления, такие как уменьшение притока крови к сердцу и сердечного выброса,

падение артериального давления, диспноэ и неврологические нарушения. В основе этих изменений лежит уменьшение объема циркулирующей крови вследствие её скопления в бассейне воротной вены (90% циркулирующей крови). Изменения гемодинамики определяют тяжелые последствия и смертельный исход.

Ортоградная эмболия представляет собой движение эмбола по направлению тока крови. К этой форме относится большинство эмболий описанных выше.

Ретроградная эмболия отличается от ортоградной тем, что эмбол движется под действием гравитации в направление противоположном току крови. В этом случае эмбол, как правило, опускается вниз до закупорки вены. Это может случиться при отрыве массивного тромба из нижней полой вены и при эмболии чужеродными тяжелыми телами.

Парадоксальная эмболия представляет собой закупорку артерий большого круга кровообращения эмболом, образовавшимся в венах большого круга кровообращения. Это наблюдается при пороках сердца с дефектом межпредсердной или межжелудочковой перегородок. В этих случаях тромб обходит малый круг кровообращения и из правого отдела сердца проникает прямо в левый отдел и долее в большой круг кровообращения.

Последствиями эмболии являются местные расстройства кровообращения – ишемия, венозная гиперемия, метастазирование инфекционного и опухолевого процессов и общие реакции – функциональные нарушения в соответствии с жизненной важностью пораженного органа.

Биологическое значение Эмболия носит биологически отрицательный характер, т.к. является причиной нарушения местной и общей гемодинамики.

17.5. Стаз крови

Стаз представляет собой замедление или остановку кровотока на уровне микроциркуляции в каком-либо органе или участке ткани.

Этиология. Общим эффектом, характерным для всех этиологических факторов стаза, является замедление или полная остановка кровотока на уровне микроциркуляции. По своему действия, этиологические факторы стаза могут быть разделены на несколько групп:

а) ишемические факторы, которые замедляют или прекращают приток артериальной крови к органу, вызывая ишемию и нарушение мкроциркуляции; эта форма называется *ишемическим* стазом;

б) факторы, которые затрудняют или прекращают отток венозной крови от органа, вызывая венозную гиперемию и стаз микроциркуляци; эта форма называется *венозным* стазом;

в) факторы, которые не изменяют ни артериальный приток, ни венозный отток, но увеличивают периферическое сопротивление кровотоку вплоть до сго полного прекращения; эта форма называется истинным, *капиллярным* стазом;

г) повреждающие факторы, такие как высокая или низкая температура, эксикоз тканей, подвергенутых прямому контакту с воздухом или с гипертоническим раствором хлорида натрия (в условиях хирургического вмешательства) и др. (*капиллярный* стаз);

д) факторы, которые поражают эндотелий и уменьшают просвет капилляров (*капиллярный* стаз);

е) факторы общего действия – гипертоническая болезнь, атеросклероз, шок, коллапс, недостаточность кровообращения, острое воспаление, ангионевротические кризы, вирусные поражения и др. (*капиллярный* стаз).

Патогенез Венозный и ишемический стаз являются прямым следствием венозной гиперемии и ишемии.

Основным патогенетическим фактором истинного, *капиллярного стаза*, независимо от причины его вызвавшей, является внутрисосудистая агрегация эритроцитов, их склеивание (агглютинация) с образованием конгломератов, что увеличивает периферическое сопротивление и затрудняет кровообращение. Агрегация и агглютинация эритроцитов может быть результатом увеличения концентрации проагрегантов (тромбоксана A_2, простагландинов, катехоламинов, агглютининов). Эти процессы сопровождаются активацией клеток и высвобождением биологически активных веществ. Важную роль в установлении стаза играет возрастание вязкости крови из-за повышенной проницаемости капилляров в зоне поражения. Увеличение проницаемости сосудов под воздействием биологически активных веществ (серотонина, брадикинина), местное уменьшение pH и увеличение коллоидно-осмотического давления в тканях обуславливают интенсивное пропотевание внутрисосудистой жидкости что способствует повышению вязкости крови, уменьшению скорости кровотока, агрегация и агглютинация эритроцитов и, наконец, приводит к застою крови. Эти процессы способствуют также и выходу из сосудов плазменных альбуминов, возрастанию концентрации плазменных белков с большой молекулярной массой (глобулины, фибриноген). Это уменьшает отрицательтный заряд мембраны эритроцитов, способствуя их оседанию. Вдобавок, факторы химического происхождения могут проникнуть в капилляры и действовать непосредственно на эритроциты, изменяя их физикохимические свойства, также способствуя их агрегации. Подобный эффект уменьшения отрицательного заряда эритроцитов имеет и избыток ионов калия, магния, высвобождающихся из разрушенных клеток крови и эндотелия. Адсорбируясь на поверхности эритроцитов, перечисленные выше ионы способствуют приближению, склеиванию и агрегации эритроцитов. Наконец, из эритроцитов выделяются вещества–проагреганты, которые еще больше усиливают агрегацию, тем самым образуя порочный круг.

Повреждение стенки капилляра отеком эндотелия, например под действием гистамина, также может вызвать повышение периферического сосудистого сопротивления и уменьшение скорости кровотока.

Наряду с общими патогенетическими факторами, каждый тип стаза обладает и некоторыми особенностями.

Ишемический капиллярный стаз (первичный стаз) возникает вследствии изменений реологических свойств крови или в случае патологии капилляров, когда току крови препятствует непреодолимое сопротивление. В этих условиях столбик крови в капиллярах и венулах становится неподвижным, кровь гомогенизируется, имеет место набухание эритроцитов и потеря значительного количества гемоглобина, который вместе с плазмой проходит в экстраваскулярное пространство. Необходимо подчеркнуть, что при истинном стазе эритроциты не разрушаются и кровь не свертывается.

Венозный стаз является прямым следствием венозной гиперемии. Он возникает из-за препятствия на пути венозного оттока, что ведет к переполнению и увеличению гидростатического давления крови в венулах и капиллярах. Когда давление крови в этих сосудах достигает уровня давления в артериоле, кровоток останавливается.

Венозный стаз характеризуется относительно медленным развитием, проходя несколько этапов. Первоначально возникает *престаз*, характеризующийся толчкообразными и маятникообразными движениями крови с последующей полной остановкой кровотока. Толчкообразные движения крови наблюдается тогда, когда гидростатическое давление крови в венулах становится ираиным диастолическому артериальному давлению. Впоследствии кровь по капиллярам циркулирует только во время систолы, когда систолическое артериальное давление превышает давление в венулах, а во время диастолы кровоток останавливается. Если причина венозной гиперемии продолжает действовать, гидростатическое давление крови в венах еще больше возрастает, превышая диастолическое давление – в этогм случае при систоле сердца кровь циркулирует в обычном направлении, а во время диастолы – в противоположном направлении. Так появляются маятникообразные движения кровотока. Впоследствии амплитуда маятникообразных движений медленно падает до тех пор, пока ток крови не остановится – возникает венозный стаз.

Ишемический стаз является следствием ишемии, когда, по причине какого-либо препятствия, прерывается приток крови к тканям. В органах с абсолютно недостаточным коллатеральным кровообращением, сосуды расположенные дистальнее препятствия частично освобождаются от крови, а оставшаяся кровь застаивается – таким образом возникает ишемический стаз.

Венозный и ишемический стаз называются вторичными, так как являются следствием соответственно венозной гиперемии и ишемии. Как венозный, так и ишемический стаз на начальных этапах развития являются обратимыми процессами, т.к. при устранении препятствия кровоток восстанавливается. В случаях когда кровоток не восстанавливается, запускаются процессы агрегации и агглютинации эритроцитов, что приводит к необратимому истинному стазу, когда кровоток не может быть восстановлен. По распространенности стаз может быть местным (в очаге воспаления) и генерализованным (при сыпном тифе, малярии, шоке).

Проявления вторичного стаза (венозного или ишемического) накладываются и усиливают проявления первичных нарушений периферического кровообращения.

Проявлениями истинного следующие:

а) снижение местной температуры ткани как результат уменьшения или прекращения притока крови и доставки кислорода из-за тяжелых нарушений метаболизма и энергообразования;

б) отек ткани вследствие повышенной проницаемости сосудов;

в) цианоз из-за снижения скорости кровотока и накопления в сосудах восстановленного гемоглобина и карбогемоглобина;

г) микрогеморрагии как результат роста гидростатического давления крови на уровне микрососудов и повышенной проницаемости сосудов с диапедезом эритроцитов.

Последствия. Гипоперфузия и выраженная гипоксия ткани или органе со стазом крови вызывают тяжелые нарушения метаболизма, повреждение клеток, клеточные дистрофии, некробиоз, некроз, воспаление, атрофию, склероз. Из последствий общего характера наиболее значительными являются резорбтивная интоксикация и коагулопатия.

Биологическое значение. Стаз представляет собой биологически отрицательное явление с тяжелыми необратимыми последствиями для организма.

17.6. Изменения реологических свойств крови

Реологические свойства крови определяют её способность находиться в жидком и текучем состоянии. Они обусловлены определенной вязкостью и взвешенностью форменных элементов в суспензии.

На реологические свойства крови влияют т многие факторы:

1) концентрация и молекулярная масса простых веществ растворенных в плазме;
2) концентрация, молекулярная масса и заряд белков плазмы;
3) концентрация, форма, размеры и заряд клеток крови взвешенных в плазме;
4) взаимодействие клеток крови между собой и сосудистой стенкой;
5) диаметр и механические свойства сосудов.

В обычных условиях кровь представляет собой стабильную взвесь клеток в плазме. Стабильность суспензии обеспечивается отрицательным электрическим зарядом эритроцитов и тромбоцитов, антиадгезивные и антиагрегантные свойства тромбоцитов, постоянным соотношением между белковыми фракциями плазмы и определенной скоростью кровотока. Увеличение в крови содержания глобулинов и\или фибриногенов и адсорбция их на поверхности эритроцитов уменьшает их отрицательный заряд и суспензионную стабильность, способствует их агрегации, а уменьшение скорости кровотока еще больше усугубляет этот процесс.

Вязкость была определена еще Исааком Ньютоном для всех жидкостей как «отсутствие скольжения между соседними слоями жидкости» и полностью применимо к крови. Трение молекул и частичек крови между собой и сосудистой стенкой является силой, препятствующей току крови. Сопротивление, оказываемое кровью силам, которые ее проталкивают, прямо пропорционально её вязкости. Таким образом, вязкость крови и свойства сосудов (диаметр, состояние интимы) в большой мере обуславливают периферическое сопротивление и, соответственно, артериальное давление. Относительная вязкость определяется по скорости продвижения кровиис воды в капиллярных трубках (вискозиметр Гесса и Освальда). Вязкость воды принята за единицу, а крови 4,6 (у мужчин 4,7, у женин - 4,4) а плазмы - 1,86. Таким образом, присутствие форменных элементов представляет собой главный фактор, который определяет вязкость крови.

Увеличение вязкости крови может быть результатом уменьшения объема плазмы (ангидремия) или увеличения концентрации форменных элементов в периферической крови. В обоих случа происходит гемоконцентрация с увеличением вязкости крови и увеличением сопротивления. Объем плазмы уменьшается при тяжелых дегидратациях в случае рвоты или диареи (холера, дизентерия, сальмонеллез), при глубоких и обширных ожогах, при гипертермии с обильным потоотделением, химических ожогах легких, при увеличении диуреза без восполнения жидкости и др.

Увеличение объема форменных элементов является характеристикой абсолютных эритроцитозов при интенсификации эритропоэза как реакции адаптации, а также при лейкозах. В этих условиях возрастает гематокрит и вязкость крови, падает скорость кровотока, имеет место агрегация эритроцитов и возможно тромбообразование. Процесс является обратимым, но в тяжелых случаях дегидратации или лейкоцитарной полицитемии значительно увеличивается периферическое сопротивление, что приводит к перегрузке сердца вплоть до сердечной недостаточности.

Одной из наиболее часто встречающихся форм нарушения стабильности суспензии элементов крови является феномен, названный сладж (с англ. *sludge*- грязь, ил). Сладж приводит к увеличению вязкости крови, но, в тоже время, может быть и следствием первичного увеличения вязкости. Значение сладжа состоит в склеивании эритроцитов и образование эритроцитарных столбиков или конгломератов из эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов различных форм и размеров, которые обтурируют кровеносные сосуды. Несмотря на то, что внутрисосудистая агрегация и аглютинация форменных элементов известна с давних пор (Халлер, 1754; Листер, 1858), это явление впервые было изучено названо так Книсли (1941) Поэже Блок (1956) открыл десять критериев дифернцировки нормальной гемоциркуляции от явления сладжа. Самыми важными являются склеивание эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, увеличение вязкости, что значительно снижает перфузию крови по капиллярам. Сладж отличается от капиллярного стаза тем, что агрегация эритроцитов имеет место не только в капиллярах, но и в сосудах различного калибра, включая вены и артерии. Клинически этот фономен проявляется увеличением скорости оседания эритроцитов.

Сладж может быть вызван многочисленными причинами: а)нарушениями гемодинамики центрального или периферического происхождения (сердечная недостаточность, венозный застой, ишемия); б) повышением вязкости крови (гемоконцентрацией, гиперпротеинемией, полицитемией); в) гипо- или гипертермией, ожогами или отморажениями; г) интоксикациями мышьяком, кадмием, эфиром, хлороформом; д) газовой или жировой эмболией; е) различными формами шока, олигурией, острой сосудистой недостаточностью; ж) увеличением содержания в крови фибриногена и глобулинов, одновременно со снижением содержания альбуминов (макроглобулинемия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца). Сладж может быть моделирован экспериментально внутривенным введением макромолекулярных средств (декстран, денатурированные белки, метилцелюлоза), АДФ, ФТФ, этилового спирта, тромбина, серотонина, норадреналина, брадикинина и др. По своему характеру сладж может быть обратимым, если имеет место только агрегация, и необратимым, если имеет место также и аглютинация клеток.

По размерам клеточных агрегатов, их форме и количества в них эритроцитов, выделяют следующии типы сладжа:

а) *классический* - агрегаты неправильной формы, больших размеров и содержат много эритроцитов; развивается вследствие препятствия току крови;

б) *декстрановый* - агрегаты обладкают различными размерами, округлой формы, с высокой концентрацией эритроцитов; развивается при внутривенном применении макромолекулярного дестрана (500.000 и больше);

в) *аморфный* – огромное количество агрегатов в форме гранул, состоящих из нескольких эритроцитов; возникает при внутривенном введении этилового спирта, АДФ, АТФ, тромбина, серотонина, норадреналина.

При различных формах сладжа размеры агрегатов варьируют от 10x10 до 100x200 микрометров.

Процесс внутрисосудистого образования агрегатов протекает в определенной последовательности и может носить локальный или генерализованный характер. Изначально, в капиллярах и венулах образуются агрегаты из тромбоцитов и хиломикронов, которые фиксируются на сосудистой стенке или разносятся током крови в другие

регионы, где провоцируют новые очаги агрегации. Позже в процесс агрегации вовлекаются эритроциты, образуя эритроцитарные агрегаты в венулах, а позже и в артериолах, что снижает скорость кровотока и затрудняет микроциркуляцию. Со временем процесс может иметь тенденцию к прорессированию либо к разрешению восстановлением реологических свойств крови.

Патогенез внутрисосудистой агрегации эритроцитов объясняется активацией клеток и высвобождением веществ с сильным проагрегантным действием (АДФ, тромбоксаны, кинины, гистамин). Имеет значение уменьшение отрицательного заряда на наружной поверхности мембраны форменных элементов крови благодоря избытку катионов калия, кальция, магния высвобождающихся из поврежденных клеток или в ирезультате увеличения концентрации макромолекулярных веществ в плазме и их взаимодействия с аминогруппами мембраны эритроцитов. Вдобавок, адсорбция белкового мицелия на поверхности эритроцитов способствует их осаждению, агрегации и аглютинации.

Локализованный сладж нарушает регионарное кровообращение (стаз, ишемия), вследствие чего снижается перфузия капилляров, по которым циркулирует лишь плазма. Это приводит к пропитыванию, набуханию и отслаиванию эндотелия микрососудов. Это явление осложняется также кислой реакцией среды, накоплением метаболических шлаков, биологически активных веществ (серотонин, гистамин и др.) высвобождаемых при дегрануляции базофилов соеденительной ткани. Повышение сосудистой проницаемости и пропотевание жидкой части крови способствует увеличению вязкости крови, уменьшению скорости кровотока и спосоьствует дальнейшему образованию сладжа. На фоне описанных явлений нарушается сосудисто-тканевой обмен, энергообразование и, соответственно, функция органов и систем. Комплекс патофизиологических изменений микроциркуляции, который возникает в результате внутрисосудистой агрегации и характеризуется снижением тканевой трофики, нарушениями метаболизма и функций органов, носит название *капиллярно-трофической недостаточности*. Таким образом, явление сладжа, которое изначально возникает как местная реакция на повреждение, в динамике может приобрести характер системной реакции вплоть до генерализованного ответа организма.

Последствиями сладжа являются местные нарушения кровотока (стаз, ишемия), трофики, энергообразования, повреждение клеток, некроз, воспаление.слаивании эндотелия микрососудов

18. НАРУШЕНИЯ КАПИЛЛЯРНО-ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ОБМЕНА

18.1. Отеки

Отек - тканевый патологический процесс, чрезмерное накопление жидкости в межклеточных пространствах или серозных полостях организма. Отеки ведут к изменению физических и структурных свойств тканей и органов с функциональными нарушениями. Накапливающаяся жидкость в случае отеков называется отечной жидкостью или *транссудатом* (от лат. *trans* - через, *sudo, sudatum* - стекать). По физико-химическим характеристикам (отечная жидкость прозрачна, содержит до 2% белка и незначительное количество клеток, pH нейтрален либо слабо щелочной) транссудат приближается к тканевой жидкости, но существенно отличается от *экссудата* - отека воспалительного происхождения.

Этиология. Отек может быть спровоцирован различными факторами, влияющими на параметры капиллярно-интерстициального обмена, лимфогенез и лимфодинамику. Этиологические факторы подразделяются на следующие группы:

а) факторы, которые повышают гидростатическое давление крови - венозная гиперемия и стаз, недостаточность кровообращения;

б) факторы, которые уменьшают концентрацию белков в плазме крови и, тем самым, снижают онкотическое давление плазмы крови - гипопротеинемия и гипоонкия (общее или белковое голодание, протеинурия, снижение белковосинтетической функции печени);

с) факторы, которые приводят к повышению концентрации белков и электролитов и, соответственно, онкотического и осмотического давления, в интерстициальной жидкости (усиление фильтрации плазматических белков, распад тканевых белков до полипептидов, активация системы «ренин – ангиотензин –альдостерон», задержка натрия);

е) факторы, которые снижают лимфатический отток - компрессия, обтурация, воспаление лимфатических сосудов, коагуляция лимфы.

Патогенез Механизм развития отеков специфичен для различных этиологических факторов. В патогенезе преимущественно местных отеков главная роль принадлежит локальным нарушениям капиллярно-интерстициального обмена, лимфогенеза и лимфатического оттока.

Классификация отеков согласно патогенезу:

1) Простые формы отеков:
- застойный, конгестивный (при стазе крови);
- гипоонкотический;
- гиперосмотический;
- мембраногенный;
- лимфостатический.

2) Комбинированные варианты отеков (сочетание различных патогенетических механизмов):
- почечные (нефритические и нефротические);
- кахектические;
- печеночные;
- воспалительные;
- аллергические;
- токсические.

3) Частные клинические варианты отеков:
- отек гортани;
- отек мозга;
- отек легкого;
- гидроторакс (скопление жидкости в плевральной полости);
- гидроперикард (скопление жидкости в полости перикарда);
- асцит (скопление жидкости в брюшной полости);
- анасарка (массивный отек жировой ткани, внутренних органов, включая полости).

Простые отеки.

Застойные отеки являются результатом действия факторов, которые повышают гидростатическое давление крови в капиллярах. Основной патогенетический механизм застойных отеков - стаз крови в капиллярах и венулах, что приводит к росту эффектив-

ного фильтрационного давления не только в проксимальной части артериальных капилляров, но также в венозном отделе и в венулах. Как следствие, имеет место увеличение фильтрации и полное прекращение резсорбции тканевой жидкости. Объем нерезорбированной интерстициальной жидкости превышает дренирующую способность лимфатических капилляров, и она накапливается в тканях - появляется отек. Следует отметить, что в опытах на собаках перевязка вен задних конечностей, ведущая к ярко выраженному венозному стазу, не приводила к массивным отекам. Это подтверждает положение, что решающим фактором в развитии застойных отеков является нарушение баланса натрия и воды, а не застой крови как таковой. В то же время низкое давление в плевральной полости способствует развитию гидроторакса при общих отеках у больных с недостаточностью кровообращения. Примечателен тот факт, что развитие отека при венозном застое зависит от интенсивности венозного коллатерального кровообращения в этом участке. В случае если венозный застой сопровождается полной недостаточностью дренажной функции вен, развивается ярко выраженный отек и геморрагия, так как нарастание гидростатического давления вызывает разрыв стенок капилляров. Например, при тромбозе пещеристого синуса возникает массивный отек и кровоизлияние в орбите глаза. Если дренирующая функция вен уменьшена частично, отек менее выражен (например, в области лица при закупорке верхней полой вены). В случае закупорки вен конечностей, отек иногда может быть незаметен, поскольку коллатеральное кровообращение адекватно компенсирует дренажную функцию вен.

В развитии конгестивных отеков важную роль играют структурные и морфологические особенности вен, а именно, уменьшение в стенках вен количества коллагеновых волокон параллельно с увеличением содержания протеогликанов. В то же время нарушается функция эндотелиальных клеток капилляров и венул, увеличивается адгезия лейкоцитов и происходит их трансэндотелиальная миграция. Все эти феномены сопровождаются повышенной проницаемостью капилляров.

В патогенезе отеков имеют важное значение специфические белки поверхности эндотелия вен - так называемые *сосудистые адрессины*, представленные эндотелиальными Е- и Р- селектинами (белками, сходными с иммуноглобулинами). Эти молекулы избирательно связывают циркулирующие лейкоциты, имеющие на поверхности мембран комплементарные факторы. Лейкоциты синтезируют и высвобождают лейкотриены, фактор активации тромбоцитов (ФАТ), которые, в дальнейшем, вместе с клеточными молекулами адгезии, усиливают адгезию и миграцию других лейкоцитов во внесосудистое пространство. Миграция осуществляется как трансэндотелиально, так и через межэндотелиальные пространства. Активация лейкоцитов также сопровождается накоплением различных форм активного кислорода и протеолитических ферментов. Данные механизмы участвуют и в развитии воспалительных отеков, трофических изменений в тканях при местном венозном стазе.

Гипоонкические отеки развиваются в случае уменьшения концентрации белков в плазме крови (особенно альбуминов) ниже 25 г/л, что сопровождается падением внутрисосудистого онкотического давления. Основной патогенетический механизм гипоонкических отеков состоит в увеличении процесса экстравазации жидкости благодаря повышению эффективного фильтрационного давления, вызванного снижением онкотического давления и, соответственно, силы, удерживающей жидкость в сосудистом русле.

Причинами гипоонкии являются:

а) потеря белков с мочой (протеинурия, главным образом при нефротическом синдроме);

б) потеря белков с каловыми массами при энтеропатиях (панкреатическая недостаточность);

в) нарушение синтеза белков в печени;

г) недостаточность поступления белка в организм (алиментарное голодание).

Гипоонкия также может быть следствием диспротеинемии, в основе которой лежит нарушение соотношения в плазме крови альбуминов и глобулинов в пользу глобулинов (в норме 2:1). Таким образом, дефицит альбуминов замещается глобулинами, что позволяет поддерживать общее содержание белка в пределах нормы, но гипоонкия тем не менее не устраняется, так как, онкотическое давление обусловливается преимущественно альбуминов.

Выраженность гипоонкических отеков не находится в прямой зависимости от степени гипопротеинемии. Тем не менее, гипоонкия плазмы определяет значение эффективного фильтрационного давления одновременно по всей поверхности сосудисто-тканевых мембран. Это объясняет тот факт, что гипоонкические отеки отличаются своей распространенностью в различных областях тела. Особенно быстро эти отеки появляются в областях, богатых подкожно-жировой клетчаткой (например, область лица).

Осмотический отек. Агенты, которые приводят к удержанию в тканях электролитов (преимущественно натрия) и повышению осмотического давления, провоцируют гиперосмотические отеки. В этих случаях решающим фактором формирования местного отека является создание градиента осмотического давления между плазмой крови и интерстициальным пространством, а также участие антинатрийуретических и антидиуретических механизмов.

Тканевая гиперосмия является результатом:

а) задержки эритроцитов в тканевых капиллярах при местных нарушениях кровообращения с последующим выходом из них электролитов и метаболитов;

б) уменьшения активного транспорта ионов через клеточные мембраны при тканевой гипоксии;

в) массивного выхода ионов из поврежденных клеток;

г) увеличения степени диссоциации солей в кислых средах.

Способность коллоида соединительной ткани удерживать воду (и набухать) увеличивается в условиях ацидоза. Она также возрастает при действии гиалуронидазы на мукополисахариды основного вещества, ф также при голодании. Было доказано, что инсулин облегчает процесс задержки жидкости в тканях.

Важным патогенетическим процессом развития осмотических отеков является активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что приводит к интенсивной реабсорбции натрия в почках, гипернатриемии, гиперосмии интерстициальной жидкости и повышению транскапиллярного фильтрационного давления.

Мембраногенные отеки. Факторы, увеличивающие проницаемость стенок капилляров для всех видов белков, способствуют появлению мембраногенных отеков. Главный патогенетический механизм этих отеков состоит в чрезмерном накоплении плазматических белков в интерстициальной жидкости, возрастании эффективного

фильтрационного давления и объема фильтрации. Подобный патогенетический механизм является главным в формировании отеков при повышении концентрации белков и онкотического давления в интерстициальной жидкости как следствие деполимеризации тканевых белков.

Установлено, что мембраногенный фактор участвует в развитии практически всех видов отеков (как общих, так и местных) - например, при остром гломерулонефрите, сердечной недостаточности, токсических, аллергических, воспалительных отеках.

Основные факторы, повышающие проницаемость сосудов:

а) перерастяжение стенок капилляров (артериальная и венозная гиперемия);

б) увеличение диаметра пор стенок капилляров под действием медиаторов (гистамин, серотонин);

в) повреждение эндотелиоцитов, сокращение актин-миозиновых внутриэндотелиальных волокон со "сферизацией" клеток (действие токсинов и ацидоз);

г) повреждение базальных мембран (в результате активации ферментов).

Параллельно с ростом проницаемости сосудистых стенок из крови в межклеточное пространство фильтруются белки с большой молекулярной массой, что повышает онкотическое давление в интерстициальной жидкости. Сосудистая проницаемость может быть изменена под действием некоторых экзогенных токсических веществ как-то: змеиный яд, токсины насекомых и бактерий, а также при тяжелой гипоксии, гипертермии. Повышенная проницаемость в сочетании с гиперонкией интерстициальной жидкости также имеет место при частичном переходе плазматических белков в ткани, освобождении белков из поврежденных клеток, увеличении гидрофильности белков интерстиция под действием избытка ионов H^+, Na^+ или недостатка тироксина и ионов Ca^{2+}.

В контексте патогенеза мембраногенных отеков необходимо отметить и роль трансцеллюлярной и межклеточной миграции лейкоцитов, которые оставляют после себя открытые "каналы" в стенках капилляров с диаметром около 50-100 нм. Это еще больше усиливает выход плазматических белков во внесосудистое пространство, приводя к уменьшению онкотического давления плазмы и повышению, в свою очередь, интерстициального онкотического давления. При этом фибриноген формирует вокруг сосудов "манжеты", которые препятствуют диффузии кислорода и питательных веществ и способствуют развитию тканевой гипоксии.

Мембраногенный отек, как правило, характеризуется быстрым и активным развитием. Повышение проницаемости мембраны капилляров, даже если сохранен обычный уровень фильтрационного давления, приводит к существенному увеличению объема тканевой жидкости.

Аллергические и воспалительные отеки - также определяются возрастанием проницаемости капилляров. Аллергический отек чаще всего локализуется в коже, где проявляется в форме папулы (крапивница).

Реже, при значительном повреждении, в процесс вовлекаются гортань и бронхиолы с последующим сужением просвета дыхательных путей (ангионевротический отек). Вопреки генерализованному характеру, ангионевротический отек считается локальным, потому что он вызван местными нарушениями обмена жидкости, а не задержкой ионов натрия и воды в организме. При воспалении, наравне с

венозным стазом, заметно повышается проницаемость капилляров под влиянием медиаторов воспаления - биогенных аминов (серотонина, гистамина), кининов (брадикинина), простагландинов, лейкотриенов, АТФ. Особое значение имеет клеточный ацидоз, сопровождаемый активацией и действием лизосомальных гидролаз, которые высвобождаются в очаге воспаления.

Лимфогенный отек вызван факторами, которые нарушают отток лимфы. Основной патогенетический механизм состоит в накоплении интерстициальной жидкости вследствие затрудненной циркуляции лимфы (перегруженность сосудов) параллельно с нормальной фильтрацией. (В норме за 24 часа образуется около 2-х литров лимфы.). Это ведет к постепенной аккумуляции отечной жидкости, богатой белками (2-4 г / 100 мл).

Нарушение лимфатического оттока отмечается при врожденной гипоплазии лимфатических сосудов, их сдавливании рубцами (например, удаление лимфатических узлов при радикальной мастэктомии). Повышение центрального венозного давления при сердечной недостаточности обусловливает сопротивление лимфатическому оттоку из ткани в сосудистое ложе. Динамическая недостаточность лимфатической циркуляции - несоответствие между избыточной продукцией лимфы и пониженной способностью ее оттока - наблюдается при нефротических, кахектических, асцитических отеках.

При расстройствах лимфогенеза и лимфодинамики с нарушением лимфатического дренажа большое количество белков, вышедших из капилляров путем пиноцитоза и ультрафильтрации, не реабсорбируется и аккумулируется в интерстициальном пространстве. После продолжительного периода времени, на фоне накопления белков, происходит рост коллоидно-осмотического давления в интерстиции, что приводит к возникновению отеков. Вначале лимфатический отек слабый, мягкий, но в дальнейшем отечная ткань фиброзируется, становясь твердой, плотной, после надавливания не остается отпечатков. Впоследствии фиброз может привести к утончению эпидермиса. Например, длительный лимфатический стаз в тканях нижних конечностей, появляющийся при варикозном расширении вен, способствует аккумуляции белков в данной области с усилением синтеза коллагеновых волокон и развитием слоновости.

В итоге, можно заключить, что патогенез различных форм отеков является сложным процессом с одновременным участием механических, мембраногенных, онкотических факторов.

Комбинированные отеки.

Комбинированные отеки, в отличие от простых, сопровождают различные патологические процессы и по патогенезу являются наиболее сложными.

Сердечные теки. Причиной появления этих отеков является сердечная недостаточность, которая характеризуется заметным уменьшением сердечного выброса. Основной механизм развития сердечных отеков в первый период ("предотек") заключается в повышении венозного давления (как центрального, так и периферического), что способствует увеличению фильтрации и уменьшению резорбции жидкости в капиллярах (гемодинамический фактор). Одновременно, избыток тканевой жидкости фиксируется коллоидами В патогенетическую цепь также вовлекаются рефлексы, обусловленные раздражением волюморецепторов с гиперсекрецией альдостерона, увеличением реабсорбции натрия в почечных канальцах и ростом концентрации

последнего в крови. Одновременно в развитии отека участвуют следующий почечный механизм: уменьшение почечного кровотока (перераспределение гемоциркуляции, уменьшение почечной фракции сердечного выброса) активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, что вызывает еще большую задержку натрия и воды в организме (осмотический фактор отеков). Развитие гипернатриемии и гиперосмии является причиной чрезмерного возбуждения осморецепторов гипоталамуса. Как результат, увеличивается секреция антидиуретического гормона (АДГ), что способствует реабсорбции воды в почках и увеличению объема циркулирующей крови (гиперволемия). Уменьшение объема почечной фильтрации - результат падения артериального давления и уменьшения почечного кровотока - также служит причиной гиперволемии. Следует отметить, что в случае постгеморрагической гиповолемии, этот механизм является рациональным и служит для восстановления объема крови, но в отсутствии гиповолемии, при недостаточности кровообращения данные рефлексы ведут к гиперволемии, что способствует еще большему повышению венозного давления и прогрессированию отеков.

Наряду с этим, избыток натрия покидает сосудистое русло, накапливаясь в тканях с развитием гиперосмии интерстиция, что способствует удержанию жидкости в интерстициальном пространстве и служит причиной начала второго периода (собственно отек) - стадии клинических проявлений отека.

Одновременно, недостаточность кровообращения, приводящая к развитию гипоксии и тканевого ацидоза, повышает проницаемость сосудистой стенки (мембраногенный фактор развития отека), тем самым усиливая проникновение жидкости и плазматических белков в интерстиций. Повышенное венозное давление и отек, сдавливающий лимфатические сосуды, нарушают отток лимфы, вовлекая, таким образом, в патогенез отека такжк и лимфогенный фактор.

Нарушение кровообращения в печени (венозный стаз) вызывает клеточные повреждения, способствует развитию дистрофии печени, что ведет к уменьшению ее функции (синтеза белка); в итоге понижается онкотическое давление (гипоонкический фактор развития отеков).

Таким образом, сердечный отек характеризуется сложным патогенезом, который включает гидростатический, воспалительный, гиперосмотический, мембраногенный, гипоонкотический механизмы.

Почечные отеки.

Почечные отеки делятся на преимущественно нефротические и преимущественно нефритические отеки.

Главная цепь в развитии *нефротических отеков* (при нефротическом синдроме) представлена нарушением канальцевой реабсорбции белков из первичной мочи (особенно альбуминов) и чрезмерной потерей белка с мочой, что приводит к падению их концентрации в плазме крови (гипопротеинемия, гипоальбуминемия, гипоонкия). Как было установлено, протеинурия при нефротическом синдроме связана как с избыточным увеличением проницаемости гломерулярной мембраны для белков со средней молекулярной массой около 70-200 килодальтон, так и с нарушением их реабсорбции в почечных канальцах. Потеря белка с мочой может достигнуть 30-50 г/24 часа (в норме не превышает 50 мг). Коллоидно-осмотический фактор также может быть основой развития нефротического синдрома. В результате гипопротеинемии

возрастает транссудация жидкости из сосудов в ткани, развивается гиповолемия, что служит причиной активации ренин-ангиотензии-альдостероновой системы с последующим накоплением натрия и воды. Далее включается второй патогенетический механизм - плазматическая гиперосмолярность, которая стимулирует секрецию АДГ, сопровождающуюся увеличением реабсорбции воды. Также возможным является повышение чувствительности эпителия канальцев к альдостерону и АДГ.

Нефритические отеки развиваются при остром диффузном гломерулонефрите как следствие нарушения почечного кровообращения и гломерулярной фильтрации, что способствует удержанию воды и солей в организме. Это возникает вследствие повышенной секреции альдостерона в результате ишемии почек (особенно коркового слоя), что приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Гипернатриемия, которая усиливается параллельно с уменьшением фильтрации электролитов в клубочках, посредством осморецепторов активирует секрецию АДГ, что ведет как к интенсивной реабсорбции воды в дистальных канальцах и собирательных трубочках, так и к росту проницаемости значительной части капиллярной системы организма - "генерализованный капиллярит". Одновременно у пациентов с гломерулонефритом отмечается рост активности плазматического калликреина, который, в свою очередь, увеличивает проницаемость сосудов. Также в патогенез нефритических отеков вовлечены гиперосмотические и мембраногенные механизмы.

Отличительными особенностями патогенеза нефритических отеков являются следующие:

а) повышенное содержание белка в отечной жидкости;

б) повышенная гидрофильность соединительной ткани, обусловленная действием альдостерона, АДГ, биологически активных веществ, секретируемых почками (кининов и простогландинов).

Печеночные отеки и асцит при циррозе печени.

Главным механизмом развития асцита является застойный - нарушение внутрипеченочного кровообращения с последующим ростом гидростатического давления в бассейне воротной вены. Постепенно жидкость накапливается в брюшной полости до момента, пока создающееся давление будет оказывать достаточное сопротивление дальнейшему выходу жидкости из сосудов в брюшную полость, предотвращая тем самым прогрессирование асцита. Онкотическое давление плазмы крови не будет уменьшаться лишь в случае сохранения синтетической функции печени. Концентрация белка в асцитической жидкости, как правило, большая. Одновременно с ростом гидростатического давления в воротной вене, транссудация жидкости превышает транспортную способность лимфатических сосудов и, как результат, возникает недостаточность лимфодинамики. Одновременно с возникновением печеночной недостаточности, снижается ее синтетическая активность и концентрация плазматических белков падает - таким образом, в патогенез отека вовлекается гипоонкотический механизм. Вдобавок, недостаточное разрушение альдостерона поврежденной печенью приводит к вторичному гиперальдостеронизму. В результате в моче, слюне, поте концентрацией натрия снижается, а калия – повышается. Одновременно нарастает концентрация натрия и снижается концентрация калия в крови – наступает гипернатриемия и гипокалиемия; следовательно, подключается гиперосмотический механизм формирования печеночных отеков.

Таким образом, патогенез печеночных отеков при хронических поражениях (особенно с развитием цирроза) обусловлен венозным стазом в системе воротной вены, уменьшением синтеза белка в печени, что ведет к гипопротеинемии к уменьшению онкотического давления плазмы крови, активному удержанию натрия в организме в результате вторичного гиперальдостеронизма (недостаточное разрушение альдостерона в печени).

Кахектический отек.

Этот вид отека появляется в результате общего истощения организма, при существенном недостатке белка в пищевом рационе, тяжелых авитаминозах, а также при заболеваниях, сопровождающихся потерей белка (гастроэнтериты, язвенный колит) и выраженной гипопротеинемии. Уменьшение онкотического давления плазмы крови и объема циркулирующей крови ведет к активации гомеостатических механизмов восстановления водного баланса (гиперсекреция альдостерона и АДГ). В почках возрастает реабсорбция натрия (соответственно уменьшается экскреция) с установлением в дальнейшем гипернатриемии. Таким образом, патогенетическими механизмами кахектических отеков являются гипоонкия и гиперосмия.

Отечный синдром у детей.

Патогенез отеков у детей имеет многие общие механизмы с патогенезом отеков у взрослых, но все же существуют и некоторые особенности. Так, у новорожденных (особенно у недоношенных) отек может развиваться сразу после рождения как следствие транзиторной гипопротеинемии по причине увеличенного содержания воды в организме, уменьшения концентрационной функции почек, повышенной клеточной проницаемости. Как правило, отек появляется на 3-4 день после рождения и исчезает в течение недели. Генерализованная форма отека иногда сопровождает гемолитическую болезнь новорожденных.

Отек у грудных детей часто обусловлен наследственной неустойчивостью водного метаболизма с быстрой потерей жидкости (например, при недостатке солей и углеводов) и значительной ее задержкой в случае изменений в диете. При хронических нарушениях пищеварения у детей (синдром мальабсорбции, рецидивирующая дизентерия) увеличивается потеря белка с кишечной слизью. Развитие отеков у детей может быть спровоцировано и недостатком витамина С и витаминов группы В.

В первые месяцы жизни у детей может проявиться гипотиреоз (атиреоз) с клинической картиной микседемы.

У детей раннего возраста механизмы регуляции водного обмена надежно поддерживают водно-солевое равновесие. У них отеки, как правило, развиваются при тех же заболеваниях, что и у взрослых. Особыми причинами могут быть целиакия и муковисцидоз. Основным механизмом появления отеков в этих случаях является гипопротеинемия.

Первичный нефротический синдром может появиться у детей в возрасте 2-5 лет. Он сопровождается массивной потерей белка до 10-15 г/сутки, что приводит к тяжелой гипротеинемии, гипоонкии с развитием обширных отеков.

У подростков развитие отеков может быть связано с острым диффузным гломерулонефритом (который может протекать и с нефротическим синдромом). Другими причинами отеков могут быть: амилоидоз почек, сердечная недостаточность, цирроз печени, тромбоз вен и др. С возрастом у детей растет частота аллергических

отеков (особенно ангионевротический отек). Следует отметить, что воспалительный отек у детей очень ярко выражен, так как в этом возрасте весьма выражен экссудативный компонент. Согласно изложенному, в развитии различных отеков участвуют многие патогенетические механизмы, например, повышение гидростатического давления в сосудах, увеличение сосудистой проницаемости, уменьшение онкотического давления крови и т. д. Особенно следует подчеркнуть увеличение чувствительности почечных канальцев к альдостерону и АДГ.

С клинической точки зрения, эволюция отеков проходит несколько стадий. В первую стадию происходит увеличение в организме связанной воды (латентный отек, предотек). В тех случаях, когда давление воды достигает значения интерстициального и атмосферного давлений, начинается вторая стадия - собственно отек, что выражается накоплением свободной жидкости в интерстиции.

По мере формирования отека в организме включаются компенсаторные механизмы, способные уменьшить объем отеков, иногда даже устраняя их. Эти механизмы следующие: увеличение оттока лимфы; транспорт микромолекулярных белков из интерстициальной жидкости, что ведет к уменьшению ее коллоидно-осмотического давления. В случае, когда компенсаторные механизмы являются недостаточными, но отек клинически еще не проявился, говорят о состоянии предотека.

Отек, локализованный в различных органах.

Отек легких.

Проникновение жидкости из капилляров в интерстиций легочной ткани обусловлено особой проницаемостью эндотелия для воды, ионов, белков, а также равновесием между гидростатическим и онкотическим давлением крови.

Известно, что циркуляция крови в легких происходит при низком гидростатическом давлении (для легочной артерии систолическое давление равно около 24 мм рт. ст., а в капиллярах малого круга кровообращения оно равно примерно 8 мм рт. ст.). Так как коллоидно-осмотическое давление плазмы составляет около 25 мм рт. ст., а гидростатическое - только 8 мм рт. ст., в капиллярах малого круга кровообращения фильтрация не происходит. На этом уровне имеет место лишь резорбция. В случае, когда гидростатическое давление в капиллярах малого круга кровообращения превышает коллоидно-осмотическое давление плазмы, жидкость выходит из капилляров легких - развивается отек. Первоначально отечная жидкость накапливается в интерстиции (строме), но затем и в альвеолах, вызывая соответственно интрестициальный и альвеолярный отеки. Как следствие нарушается обмен газов в легких с гипоксией и острой гиперкапнией (асфиксия); возможен смертельный исход.

Основными патогенетическими механизмами развития отека легких являются:

а) гидростатический - повышение капиллярного давления в малом круге кровообращения вследствие венозной гипертензии (недостаточность левого желудочка), капиллярной гипертензии при тромбозе легочных вен, острой легочной гипертензии (высвобождение катехоламинов, коллагенозы);

б) гипоонкотический - уменьшение онкотического давления плазмы крови;

в) мембраногенный - повышение проницаемости капилляров (высвобождение биологически активных веществ при воспалении, токсических поражениях и т. д.);

г) лимфогенный - нарушение дренажной функции лимфатических сосудов в легких.

д) аллергический - при аллергических реакциях немедленного типа (ангионевро-

тический отек Квинке, сывороточная болезнь). Особое значение в патогенезе аллергического отека легких имеет резкое повышение проницаемости капилляров под действием массивного высвобождения медиаторов из мастоцитов, базофилов, тромбоцитов (гистамин, серотонин, лейкотриены и т. д.). Повышение проницаемости сосудистых и альвеолярных стенок является важнейшим механизмом в развитии легочного отека при острых инфекциях, при вдыхании токсических веществ (двуокись азота, фосфорорганические соединения), при длительной искусственной вентиляции легких, при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром). Патогенетическую роль играет и уменьшение парциального давления кислорода в альвеолах, что повышает тонус легочных сосудов (например, при угнетении дыхательного центра, острой обструкции дыхательных путей и т. д.).

Легочный отек может быть также результатом резкого падения давления в плевральной полости (отрицательное в физиологических условиях) в случае быстрой эвакуации плевральной или асцитической жидкости.

Отек мозга.

Встречается при различных поражениях мозга (травмы, инфекционные болезни, опухоли, цереброваскулярные нарушения). Отек мозга в целом представляет собой скопление жидкости во внеклеточном пространстве белого вещества, нарушая тем самым контакты между нервными клетками, что приводит к нарушению передачи импульсов. При отеке мозга жидкость скапливается вокруг сосудов и клеток (периваскулярный и перицеллюлярный отеки), в то время как набухание мозга проявляется отеком астроцитов, поражением глиальных волокон, дезорганизацией миелина. Обычно, отек мозга сопровождается набуханием клеток, которое в некоторых случаях превосходит собственно сам отек. В случае набухания мозга происходит резкая гидратация вещества мозга, что ведет к выравниванию извилин, сжатию и уменьшению полостей желудочков. Суммарным эффектом отека и набухания мозга является повышение внутричерепного и внутримозгового давления.

Повышение внутричерепного давления клинически проявляется головными болями и отеком соска зрительного нерва (*папиллэдема*). Чрезмерное повышение давления может вызвать смещение височной доли мозга вниз, в отверстие мозжечка (грыжа) или сместить миндалины мозга в большое затылочное отверстие (миндаликовая грыжа); это может вызвать смерть из-за сдавления сосудодвигательного центра в продолговатом мозге.

Последствия отеков.

Тяжелые хронические отеки приводят к повышению механического давления в органах, нарушениям капиллярно-интестициального обмена и трансмембранного активного транспорта веществ, к тканевой гипоксии, дистрофии, клеточным повреждениям, некрозу, атрофии и фиброзу. Одновременно происходит нарушение специфических функций органов, падает сопротивяемость и повышается восприимчивость органов к инфекциям. Отек некоторых органов представляет непосредственную угрозу жизни. Так, отек мозга, легких или скопление жидкости в перикардиальной и плевральной полостях приводят к нарушениям функции сердца и легких.

Биологическое значение отеков.

Отек представляет собой патологический процесс с нарушением гомеостаза, который требует медицинской коррекции в соответствии с его этиологией и патогенезом.

18.2. Нарушения лимфодинамики

Нарушения лимфообращения проявляются недостаточностью лимфатического оттока, которая может иметь разные формы. Временные симптомы нарушения оттока лимфы проявляются застоем лимфы (*лимфостаз*) и расширением лимфатических сосудов. В качестве реакций адаптивного и компенсаторного характера, замедленный ток лимфы вызывает открытие не функционировавших до этого сосудов или появление *de novo* коллатералей, реструктуризацию лимфатических сосудов, которые трансформируются в расширенные полости с истонченными стенками (*лимфангиоэктазии*) или с образованием многочисленных расширений в их стенках - *варикозное расширение* лимфатических сосудов.

Проявлением декомпенсации лимфобращения является *лимфогенный отек*, или лимфоотек. Лимфоотек может быть местным (региональным) и общим. Как местный, так и общий отек может быть острым и хроническим. Острый отек встречается редко (например: при двустороннем тромбозе подключичных вен). В этом случае повышение венозного давления в полых венах ведет к ретроградному стазу в системе лимфообращения - от лимфатического грудного протока до лимфатических капилляров. В тканях отеках достаточно быстро развиваются дистрофические изменения, вплоть до некроза клеток.

Общий хронический лимфоотек встречается при общем венозном полнокровии и проявляется появлением в органах и тканях дистрофических, атрофических, некротических и склеротических изменений как прямое следствие хронической тканевой гипоксии. Острый местный лимфоотек развивается в случае обтурации разветвленных лимфатических сосудов (например: эмболия опухолевой тканью), сдавления или наложения лигатуры на сосуды, лимфатические узлы во время хирургических вмешательств. В этих случаях развитие коллатералей ведет к самостоятельному восстановлению лимфатической циркуляции.

Местный хронический лимфоотек может быть врожденным или приобретенным. Врожденный отек обусловлен гипоплазией (недоразвитием) или аплазией (врожденным отсутствием) сосудов и лимфатических узлов в нижних конечностях.

Приобретенный хронический местный лимфоотек развивается в случае компрессии опухолью или удаления лимфатических сосудов (например: при хроническом воспалении, склерозе, хирургическом удалении лимфатических узлов при раке молочной железы), также при тромбозе вен. Хронический стаз лимфы ведет к тканевой гипоксии и оказывает, таким образом, склерогенное действие. Клинически это проявляется изменением нижних конечностей, носящим название *слоновости*. На фоне лимфоотека, как правило, развивается лимфостаз, образуются белковые тромбы, приводя к повышению проницаемости капилляров, иногда к разрыву их стенок, сопровождающемуся лимфорреей. В случае внутренней лимфорреи, развивается хилезный асцит и хилоторакс. Хилезный асцит - это скопление в брюшной полости хилезной жидкости (лимфа с повышенным содержанием жиров при лимфатическом стазе в органах или при поражении лимфатических сосудов кишечника и брыжейки). Хилезная жидкость из-за белого цвета напоминает молоко. Хилоторакс - скопление хилезной жидкости в плевральной полости в связи с поражением грудного протока во время хирургических вмешательств, обтурации тромбом или его сдавлении опухолью.

Последствия нарушения лимфогенеза и оттока лимфы обусловлены, в первую очередь, нарушениями тканевого метаболизма, которые являются результатом недостаточности как лимфо- так и венозного кровообращения (венозный стаз), а также типовыми патологическими процессами - повышением механического давления, повреждением клеток, нарушениями капиллярно-интерстициального обмена и трансмембранного активного транспорта веществ. В итоге развиваются клеточная гипоксия, гипотрофия, дистрофия, некроз, атрофия, фиброз, нарушения функций органов и тканей.

ИНТЕГРАЛЬНЫЕ ТИПИЧЕСКИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Интегральными являются те процессы, которые сопровождаются одновременной альтерацией структуры и нарушением функций большинства жизненно-важных органов.

В развитии типических патологических процессов возможны два варианта.

При первичном генерализованном воздействии патогенного фактора на организм развиваются *первичные* интегральные процессы, которые охватывают большинство органов и систем с вторичным поражением структур клеток и развитием клеточных патологических процессов. В дальнейшем, патологические процессы в клетке ведут к новой генерализации с развитием вторичных патологических интегральных процессов.

Общая схема процессов выглядит следующим образом:

1. патогенный фактор общего действия => 2. первичные патологические интегральные процессы => 3. клеточное повреждение => 4. вторичные патологические интегральные процессы...

По такой схеме развивается гипобария и гипоксия: лишение организма кислорода ведет к клеточным повреждениям в самых уязвимых отделах ЦНС, что, в свою очередь, провоцирует нейрогенные нарушения дыхания, кровообращения и других систем. В свою очередь, возникшая респираторная и циркуляторная недостаточность усуглубляют клеточные повреждения, которые еще больше способствуют нарушению функций ЦНС. Повторение циклов локализации-генерализации углубляет патологические процессы до необратимости и несовместимости с жизнью.

В других случаях первичное действие патогенного фактора носит местный характер и ориентировано на клетки определенного органа с развитием в них первичных патологических процессов, которые посредством генерализации приводят к недостаточности жизненно важных органов и развитию интегральных патологических процессов. Интегральные патологические процессы, в свою очередь, влекут за собой развитие вторичных клеточных нарушений.

Общая схема этих процессов может быть представлена так:

1. патогенный фактор местного действия => 2. первичные клеточные повреждения => 3. интегральные патологические процессы => 4. вторичные клеточные повреждения...

Например, при длительном сдавливании скелетных мышц (*crush* – синдром) повреждение миоцитов и нервная афферентация, резорбция продуктов клеточной альтерации ведут к общей интоксикации организма и тяжелым нарушениям нервной деятельности, кровообращения, дыхания, к почечной недостаточности. Впоследствии нарушение жизненно важных фкнкций углубляет и расширяет ареал клеточных повреждений при *crush* – синдроме.

Поскольку проявления интегральных патологических процессов сходны для большинства патогенных факторов и имеют принципиально аналогичные механизмы развития у большинства биологических видов, их относят к категории *типических интегральных патологических процессов*. К этой категории относят шок, стресс, общую гипо- и гипертермию, лихорадку, гипоксию, гипероксию, нарушения водного обмена (обезвоживание, задержка воды в организме), нарушения минерального обмена и обмена питательных веществ, нарушения гормонального гомеостаза, кислотно-

щелочного равновесия, токсемии, бактериемии, реакцию острой фазы и другие нарушения гомеостаза.

19. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ДИСГОМЕОСТАЗЫ

Метаболизм представляет собой обмен веществ между организмом и окружающей средой. Важнейшими являются обмен питательнх веществ (поставщики пластического материала для поддержания структурного гомеостаза и энергии для поддержания функционального гомеостаза), минеральных веществ (макро- и микроэлементы), а также воды и кислорода, необходимого для окислительных процессов.

Метаболизм включает два прямо противоположных и уравновешенных процесса: *анаболизм* – эндотермические реакции синтеза сложных веществ из простых (или элементарных) и *катаболизм* – экзотермические реакции распада сложных веществ до простых.

Метаболизм всех веществ формирует цепь последовательных процессов, которая включает:

1) поступление экзогенных веществ, которое зависит от двух условий – мотивации потребления и доступность необходимых веществ;

2) переваривание поступивших питательных веществ – процесс распада экзогенных, генетически гетерогенных веществ, до элементарных, генетически индифферентных веществ, которые могут быть допущены во внутреннюю среду организма;

3) всасывание – абсорбция генетически индифферентных, элементарных веществ из пищеварительного тракта и их поступление во внутреннюю среду организма;

4) транспорт веществ из места абсорбции к структурам – потребителям либо структурам, метаболизирующих эти вещества;

5)поддержание гомеостаза питательных и иных веществ во внутренней среде организма;

6)трансмембранный транспорт веществ из внутренней среды внутрь клетки;

7)внутриклеточные метаболические процессы – анаболические и катаболические;

8) выведение из клетки во внутреннюю среду синтезированных веществ и метаболических отходов;

9) транспорт метаболических отходов к экскреторным органам;

10) экскреция метаболических отходов и поддержание гомеостаза внутренней среды.

Наряду с клеточными нарушениями метаболизма (клеточные дистрофии, описанные в гл. 7) существуют и общие нарушения метаболизма - метаболические дисгомеостазы.

Метаболические дисгомеостазы – это общие нарушения обмена веществ, которые представляют собой интегральные типические патологические процессы, возникшие при воздействии эндогенных патогенных факторов (врожденные нарушения метаболизма) или экзогенных факторов (приобретенные нарушения метаболизма). Они характеризуются нарушением метаболических процессов на уровне клетки, органа и организма в целом.

Нарушения метаболизма на любом уровне нарушают как последующие, так и предыдущие звенья метаболической цепи. Последствиями нарушений метаболизма являются клеточные патологические процессы (клеточные повреждения, дистрофии, некроз, воспаление, атрофия, склероз).

Нарушения метаболизма носят комплексный характер, т.е., не существует изодированных нарушений обмена одного какого либо вещества. Нарушение обмена одного вещества непременно вовлекае в процесс и обмен других веществ. Только в познавательных и дидактических целях можно говорить о метаболизме каждого вещества в отдельности, так же как и об отдельных нарушениях метаболизма – углеводном, липидном, белковом.

19.1. Нарушения углеводного обмена.

19.1.1. Общая этиология нарушений углеводного обмена.
19.1.2. Гипогликемия.
19.1.3. Гипергликемия.
19.1.4. Гиперкетонемия.
19.1.5. Галактоземия.
19.1.6. Последствия нарушений углеводного обмена.

19.1.1. Общая этиология нарушений углеводного обмена.

А. Нарушение потребления углеводов.

Потребление углеводов может быть нарушено вследствие изменения пищевой мотивации либо недоступности необходимых для потребления углеводов.

Пищевая мотивация носит как общий, неспецифический характер, определяя потреблени пищи в целом (чувство голода), так и выборочный характер, как необходимость потреблять определенные питательные вещества. Эта способность у человека существует на подсознательном уровне и проявляется лишь иногда особенными кулинарными прихотями, изысками или извращениями (например, потребление мела беременными). (Следует обратить внимание на тот факт, что в эксперименте животные, которых кормили питательными веществами, взятыми в отдельности – белками, углеводами, жирамы, минералами – потребляли эти ингредиенты в физиологически необходимых пропорциях, что доказывает наличие механизма выборочной алиментарной мотивации для каждого пищевого ингредиента).

Наиболее часто встречаются общие нарушения алиментарной мотивации, выражающиеся в усилении аппетита (*гиперрексия, булимия*) с избыточным потреблением пищи (*полифагия*); в уменьшении (*гипорексия*) или полном отсутствии аппетита и отказе от пищи (*анорексия*). К этиологическим факторам нарушающим алиментарную мотивацию относят: нарушение нервной деятельности при неврологических и психических патологиях (напр., шизофрения); при патологиях пищеварительного тракта (напр., пониженная желудочная кислотность); семейные и этнические кулинарные традиции; сознательно сформированная мотивация с целью коррекции фигуры и т.д.

Доступность питательных веществ является важным объективным фактором нарушения углеводного обмена.

Пищевой рацион человека включает следующие углеводы: моносахариды

(глюкоза, фруктоза, галактоза); дисахариды (сахароза, лактоза, мальтоза); полисахариды (крахмал, гликоген, целлюлоза). (Следует отметить, что целлюлоза не переваривается в пищеварительном тракте человека, являясь лишь механической структурой и адсорбентом для пищеварительных ферментов и питательных веществ; в этом качестве целлюлёза является физиологическим стимулятором перистальтики кишечника).

Потребляемые углеводы используются организмом преимущественно в энергетических целях (около 40% необходимой организму энергии обеспечиваются именно углеводами), но также и в пластических целях для синтеза некоторых структурных веществ (нуклеиновые кислоты, глюкозаминогликаны и др.). Все углеводы взаимозаменяемы, ввиду того, что элементарным углеводом является глюкоза. Наряду с углеводами поступающими извне, часть из них синтезируется из неуглеводных веществ (из аминокислот, пирувата, глутамата и др.) - неоглюкогенез.

Потребление углеводов. Благодаря широкому распространению в природе, доступности и относительно низкой стоимости, дефицит углеводов в пищевом рационе практически не встречается. Более часто сталкиваемся с чрезмерным потреблением углеводов с уменьшением снижением в рационе других пищевых ингредиентов, особенно белков.

Чрезмерное потребление углеводов проявляется *гипергликемией*, а недостаток углеводов в рационе - *гипогликемией.*

Качественно неуравновешенное потребление углеводов (моно-, ди- и полисахаридов), взаимное замещение в пищевом рационе одних углеводов другими не влечет за собой патологических последствий, поскольку углеводы не являются незаменимыми веществами. Потребление преимущественно легко усвояемых моносахаридов не вызывает патологических эффектов в пищеварительном тракте, а лишь метаболические эффекты обусловленные гипергликемией. Потребление преимущественно полисахаридов вызывает как метаболические, так и пищеварительные нарушения.

Б. Нарушения переваривания углеводов - мальдигестия.

Процесс переваривания заключается в трансформации сложных углеводов с гетерогенными свойствами (ди-, олиго- и полисахаридов) в элементарные, генетически индифферентные углеводы – моносахариды (глюкоза, фруктоза, галактоза). Этот процесс проходит последовательно на пути прохождения пищеварительного комка по пищеварительному тракту при последовательном воздействии на него конвейера ферментов: амилазы слюны, панкреатической амилазы, кишечных дисахаридаз (сахараза, лактаза, мальтаза). Соответственно, нарушения переваривания углеводов могут возникнуть на любом этапе ферментативного конвейера. В качестве этиологических факторов расстройства переваривания углеводов выступают нарушения секреции амилазы слюны, панкреатической амилазы и кишечных дисахаридаз.

Метаболическим последствием нарушениях переваривания углеводов является углеводный дефицит – *гипогликемия.*

В. Нарушения кишечного всасывания углеводов - мальабсорбция.

Из всего спектра углеводов лишь моносахариды (глюкоза, фруктоза, галактоза) всасываются из кишечника во внутреннюю среду. Всасывание моносахаридов осуществляется на протяжении всего пищеварительного тракта, начиная с ротовой полости, но преобладающее количество моносахаридов всасывается в тонком кишечнике.

Всасывание моносахаридов – активный процесс, требующий энергии. Поскольку всасывание происходит преимущественно в тонком кишечнике, причинами мальабсорбции углеводов могут быть поражения кишечника: воспаление (энтериты), генетические дефекты энтероцитов (врожденное отсутствие ферментов). Последствиями нарушения всасывания углеводов являются патологические пищеварительные эффекты (присутствие углеводов в каловых массах в толстом кишечнике, углеводная диспепсия и т.д.) и метаболические эффекты (дефицит углеводов – *гипогликемия*).

Г. Нарушения промежуточных трансформаций углеводов в печени (промежуточного метаболизма).

Печень играет решающую роль в гомеостазе углеводов, являясь *глюкостатом*. Важнейшими метаболическими процессами в печени являются:

а) *захват* глюкозы, галактозы и фруктозы из портальной крови;

б) *превращение* фруктозы и галактозы в глюкозу;

в) *гликогеногенез* - трансформация глюкозы в гликоген;

г) *гликогенолиз* - распад депонированного гликогена;

д) *гликолиз* - распад глюкозы до пирувата и ацетил - КоА;

е) *окисление* ацетил – КоА в митохондриях до конечных продуктов (углекислый газ и вода);

ж) распад глюкозы в пентозном цикле с образованием нуклеиновых кислот и доноров протонов (НАДФН);

з) *глюконеогене* - синтез углеводов из неуглеводных веществ веществ (из пирувата, лактата, глутамата, аминокислот);

и) *липогенез* - синтез жиров из ацетата (промежуточного продукта распада углеводов).

Каждая из этих функций является важной не только для печени, но и для организма в целом. Поэтому нарушения метаболизма в печени имеют общие последствия для всего организма.

Метаболическая недостаточность печени имеет множественные последствия в отношении углеводного метаболизма, которые проявляются неспособностью гепатоцитов выполнять гликогеногенез, снижением толерантности к углеводам, уменьшением запасов гликогена, интенсивной мобилизацией липидов из жировой ткани. Недостаточность печени проявляется эпизодами чрезмерной *гипергликемии*, соответствующей эпизодам потребления пищи, которые сменяются *гипогликемией* в промежутках между приемами пищи.

Потреблляемые углеводы всасываются из кишечника и достигают печени с портальной кровью. Пораженные гепатоциты не в состоянии ассимилировать углеводы из крови для синтеза гликогена; по этой причине углеводы пропускаются печенью в системный кровоток, приводя к гипергликемии. Снижение толерантности к глюкозе можно определить функциональной пробой, которая заключается в пероральном введении натощак 50 г глюкозы с периодическим определением гликемии в течение 2,5 часов. При печеночной недостаточности натощак выявляется гипогликемия. После потребления глюкозы появляется чрезмерная гипергликемия с более медленным, чем в норме возвратом к нормальным показателям. Хотя алиментарная гипергликемия стимулирует секрецию инсулина, при функциональной несостоятельности гепатоцитов они неспособны синтезировать и откладывать глиеоген и снижать гипергликемию. Чрезмерная гипергликемия может привести к глюкозурии.

В перерывах между потреблением пищи отсутствие гликогена в печени и неспособность пораженного органа осуществлять глюконеогенез делает гипогликемию продолжительной, с характерными клиническими проявлениями – мышечной и нервной астенией, повышенной усталостью, тремором. Выраженная гипогликемия провоцирует и реакции со стороны нервной и эндокринной систем: возбуждение симпатической вегетативной нервной системы, секрецию катехоламинов мозговым веществом надпочечников и глюкокортикоидов корковым веществом надпочечников, секрецию глюкагона эндокриноцитами поджелудочной железы. Эти реакции в сочетании с израсходованием и истощением запасов гликогена в печени стимулируют липолиз в жировой ткани, высвобождение в кровь насыщенных жирных кислот - возникает транспортная гиперлипидемия липопротеинами очень высокой плотности.

Из-за неспособности печени синтезировать липопротеины, к транспортной гиперлипидемии присоединяется и ретенционная гиперлипидемия. Гиперлипидемия, в свою очередь, ведет к инфильтрации и жировой дистрофии печени, что поражает еще больше гепатоциты. Таким образом, замыкается патогенетический порочный круг: первичное поражение печени – снижение количества гликогена в печени – гиперлипидемия – жировая дистрофия печени – нарушение метаболизма в печени. Наряду с этими процессами избыточная секреция глюкокортикоидов вызывает протеолиз и глюконеогенез.

Проявлениями гипергликемии, кроме повышенного уровня глюкозы в крови, являются глюкозурия и полиурия, дегидратация, гемоконцентрация, полидипсия; иногда наблюдается интерстициальный отек, набухание и осмотическая альтерация клеток, синтез и избыточное откладывание липидов в жировой ткани (ожирение).

Д. Эндокринные нарушения.

Метаболизм углеводов регулируется многими гормонами, которые обладают гипогликемическим (инсулин) и гипергликемическим эффектом (глюкагон, катехоламины, глюкокортикоиды, соматотропин).

Комплексные нарушения углеводного метаболизма происходят при дефиците инсулина и инсулировой резистентности (*сахарном диабете I и II типа).*

19.1.2. Гипогликемия

Гипогликемия – это снижение концентрации глюкозы в крови ниже 0,08% (4,4 мМол/Л). Для некоторых органов глюкоза крови является единственным субстратом энергогенеза – головной мозг, мозговое вещество надпочечников, мозговое вещество почек, эритроциты.

Гипогликемия может быть результатом недостаточного потребления с пищей либо интенсивного катаболизма углеводов. Причинами гипогликемии при недостатке углеводов являются общее или углеводное голодание, истощение эндогенных резервов гликогена при поражениях печени, почек, сепсисе, гипоадренализме, пангипопитуитаризме, преобладании гликогеногенеза над гликогенолизом (при назначении экзогенного инсулина). Важной причиной гипогликемии является гиперсекреция инсулина β-клетками поджелудочной железы (напр., при опухолях инсулинового аппарата - инсулиноме), что ведет к запасанию глюкозы в форме гликогена, препятствуя его мобилизации в условиях гипогликемии. Часто причиной чрезмерной метаболизации глюкозы является гиперфункция органов, особенно мышечная работа (скелетные мышцы составляют S массы тела).

Компенсаторные реакции при гипогликемии инициированы нервной системой – появление чувства голода и поведенческих реакций, направленных на поиск и потребление пищи, возбуждение симпатической вегетативной нервной системы и гиперфункция эндокринных желез – гиперсекреция кортикотропина аденогипофизом, глюкокортикоидов корковым веществом надпочечников, катехоламинов мозговым веществом надпочечников, глюкагона α -клетками поджелудочной железы параллельно с ингибицией секреции инсулина β-клетками. Результатом взаимодействия этих процессов является ингибиция гликогеногенеза, стимуляция гликогенолиза и глюконеогенеза, липолиза, интенсивная мобилизация липидов из жировой ткани. Целью этих реакций является восстановление нормогликемии и покрытие необходимых энергозатрат.

Гликогенолиз в печени и почках инициируется гипогликемией любого происхождения. Интенсивность гликогенолиза регулируется внутриклеточными запасами энергии. Стратегическую позицию в этом процессе занимает аденилатциклаза - энзим, который синтезирует ц-АМФ. В период покоя клетка содержит малое количество цАМФ. Возбуждение клеточных рецепторов аденилатциклазы адреналином или глюкагоном активирует каталитический фрагмент аденилатциклазы, что катализирует отрыв фосфорных радикалов от АТФ, их эстерификацию с рибозой и образование ц-АМФ. Конечным эффектом ц-АМФ является активация внутриклеточных ферментов гликогенолиза. Инсулин обладает обратным действием, уменьшая количество ц-АМФ в клетке. Т.о., катехоламины и глюкагон интенсифицируют гликогенолиз, в то время как инсулин его ингибирует, активируя одновременно гликогеногенез.

Наряду с прямым эффектом на печеночные клетки, гипогликемия стимулирует секрецию из α-клеток поджелудочной железы глюкагона, который также усиливает гликогенолиз. Эти механизмы обеспечивают организм глюкозой только до момента израсходования запасов гликогена в печени и почках – в среднем 24 часа от последнего поступления углеводов (24 часа голодания). С момента израсходования резервов гликогена и установления гипогликемии на субкритическом для мозга уровне, в компенсаторные реакции включается корковое вещество надпочечников с секрецией глюкокортикоидных гормонов, которые запускают неоглюкогенез путем стимуляции синтеза неоглюкогенетических энзимов, интенсификации протеолиза в лимфоидных органах, соединительной ткани и мышцах, поставляя, таким образом, свободные аминокислоты для синтеза углеводов. Высвобожденные в процессе протеолиза аминокислоты используются для синтеза глюкозы. Сущность этой реакции заключается в поддержании необходимого для мозга уровня гликемии после израсходования гликогена печени путем новообразования глюкозы из неуглеводных веществ – пирувата, глутамата и аминокислот. Эта реакция практически схожа с неспецифическими приспособительными реакциями – стрессом, реализующимся схожим образом путем гиперсекреции АКТГ гипофиза и глюкокортикоидов коркового вещества надпочечников.

У здоровых людей процессы неоглюкогенеза антагонизированы инсулином. По этой причине, при недостатке инсулина при сахарном диабете глюкокортикоиды проявляют неконтролируемую неоглюкогенетическую активность, что еще больше повышает гипергликемию. Распад собственных белков из структур организма для глюконеогенеза сопряжен с возникновением различных патологических эффектов: лизис соединительной ткани, атрофия лимфоидной ткани и иммуносупрессия, атрофия поперечно– олосатых мышц.

Гипогликемия обусловливает снижение количества гликогена в печени, вызывая усиление *липолиза* в жировой ткани с повышением уровня липидов в крови – транспортная гиперлипидемия липопротеинами очень высокой плотности (жирные кислоты в ассоциации с сывороточными альбуминами). Гиперлипидемия ведет к жировой инфильтрации, а впоследствии и к дистрофии печени.

Гипогликемия имеет и клеточные метаболические эффекты. Влияние недостатка углеводов на пластический метаболизм проявляется дефицитом рибозо–6–фосфата (источником рибозы служит глюкоза), уменьшение количества АТФ, нарушается синтез протеогликанов.

Гипогликемия прямым образом нарушает энергобеспечение клеток, потребляющих преимущественно глюкозу. Ингибирование пентозофосфатного пути проявляется в снижении образования НАДН и НАДФН, которые являются главными донорами протонов в биохимических реакциях. Конкретным проявлением дефицита протонов является неспособность ресинтезировать жирные кислоты из ацетата с избыточным накоплением ацетил-КоА и последующей его конденсацией до кетоновых тел – кетогенез. Дефицит ацетоуксусной кислоты, которая синтезируется путем карбоксилирования пирувата, образованного в процессе гликолиза, делает невозможным включение ацетил-КоА в цикл Кребса. Это, наряду с непрерывным образованием ацетата в процессе гликолиза и бета-окисления жирных кислот, ведет к избыточному накоплению ацетил-КоА, который в условиях дефицита глюкозы не может быть окислен ни в цикле Кребса, ни использован в ресинтезе жирных кислот, являясь, таким образом, "биохимическим тупиком". В подобных условиях ацетил-КоА конденсируется с образованием кетоновых тел – бета-гидроксибмаслянной, ацетоуксусной кислоты и ацетона. Кетогенез проявляется кетонемией и кетонурией, метаболическим ацидозом.

Таким образом, метаболическими последствиями гипогликемии являются гликогенолиз с израсходованием гликогена печени, липолиз, протеолиз глюконеогенез, кетогенез.

Влияние гипогликемии на органы различно. Наиболее чувствительными к гипогликемии являются головной мозг, эритроциты, скелетные мышцы.

Углеводный обмен в головном мозге имеет жизненную важность для этого органа, являясь главным энергетическим источником. Захват глюкозы головным мозгом сходен с этим процессом в мышцах, а гексокиназа с Km равным 10^{-6}М обеспечивает задержку глюкозы в клетках. Критический уровень гликемии для головного мозга составляет 2,7 ммол/л или 0,05% (3,3 ммол/л или 0,06% у мужчин и 2,2 ммол/л или 0,04% у женщин). Ниже этой концентрации нервные клетки не способны захватывать глюкозу. В результате снижаются процессы энергогенеза путем окисления глюкозы, падает уровень АТФ в клетках, что нарушает функции цитоплазматической мембраны, в частности поддержание электрохимического градиента. Изменение функциональности нейронов проявляется в уменьшении, а затем и в исчезновении потенциала покоя, деполяризации клетки, ареактивности нейронов – деполяризационное торможение. Клинические проявления гипогликемии заключаются в частичном торможении ЦНС (мышечный тремор, головная боль, усталость, апатия, угнетенность, дисфория, сонливость, умственные расстройства), а затем и в полном торможении ЦНС - гипогликемическая кома (потеря сознания, отсутствие рефлексов и смерть в течение нескольких минут). Патогенетическое лечение заключается в обеспечении экзогенными углеводами – перорально или парентерально. Вместе с энергогенезом,

углеводы обеспечивают синтез в головном мозге нейромедиаторов, аминокислот, жиров, нуклеиновых кислот.

Хотя головной мозг существенно зависит от углеводов, в условиях хронического истощения он может использовать в небольших количествах и другие энергетические источники – кетоновые тела, глутамат, аспартат.

Прямыми последствиями гипогликемии для головного мозга являются гипоэнергетические клеточные поражения, которые могут привести к некрозу.

Особенности метаболизма углеводов в эритроцитах обусловлены отсутствием клеточных органелл, включая митохондрии, реакций цикла Кребса и дыхательной цепи. Энергогенез эритроцитов осуществляется анаэробно. Глюкоза проникает в эритроциты посредством облегченного транспорта и подвергается там гликолизу. Побочным продуктом гликолиза, встречающимся в большом количестве в эритроцитах и обладающим множеством функций, является 2,3-дифосфоглицерат (2,3-ДФГ). Дифосфоглицерат имеет функцию буферной системы и энергетического резерва при отсутствии креатинфосфата и гликогена. Вместе с этим, 2,3-ДФГ снижает сродство гемоглобина к кислороду, облегчая процесс отдачи кислорода в тканях.

Метаболизм углеводов в *мышцах* полностью служит удовлетворению собственных потребностей. Глюкоза проникает внутриклеточно посредством облегчённого транспорта, который стимулируется инсулином. Гексокиназа миоцитов обладает гораздо меньшим Km, чем у гепатоцитов. В состоянии покоя миоциты накапливают значительное количество гликогена, который при сокращении миоцитов распадается гликолитическим путем и окислением.

Гликогеногенез в миоцитах является единственной анаболической реакцией в обмене углеводов; энзимы глюконеогенеза в этих клетках отсутствуют. Гликолиз – процесс расщепления глюкозы до пирувата, включает в себя в качестве важных промежуточных процессов изомеризацию глюкозы до фруктозо- 6-фосфата, его фосфорилирование до фруктозо-1,6-дифосфата с последующим расщеплением до двух молекул триозофосфата. Аэробный гликолиз оканчивается образованием пирувата, который впоследствии трансформируется с участием кислорода в ацетил-КоА. В отсутствие кислорода анаэробный гликолиз завершается образованием промежуточного продукта – лактата. Лактат, образованный из пирувата, выводится в кровь и может быть превращен печенью в углеводы.

В поперечно-полосатых мышцах активность гликолитических и митохондриальных энзимов очень высока. Почти весь пируват окисляется до ацетил-КоА, что препятствует накоплению лактата.

Гликогенозы – наследственные дефекты гликогенолитических энзимов, которые делают невозможным использование гликогена – также часто сопровождаются гипогликемией.

Гипогликемия на уровне, близком к критическому, ведёт к патологическим клеточным процессам – клеточным повреждениям, клеточным дистрофиям, некрозу.

19.1.3. Гипергликемия

Гипергликемия - это повышение концентрации глюкозы в крови выше 6,6 ммол/л или 0,12%. Превышение этого максимального уровня, в отличие от нижнего критического уровня, не представляет опасности для организма. Биологическая

значимость чрезмерной гипергликемии заключается в том, что способность эпителия почечных канальцев реабсорбировать глюкозу из первичной мочи и возвращать её в кровь ограничена максимальной концентрацией раиной примерно 10 ммол/л или 0,18%. Из-за этого количество глюкозы в крови, превышающее этот предел, остается во вторичной моче (глюкозурия) и элиминируется из организма. Только при очень высоких значениях гипергликемия (свыше 500 мг%) она может вызвать так называемую гипергликемическую (гиперосмолярную) некетодиабетическую кому.

В общих чертах патогенетическим механизмом гипергликемии является несоответствие между поступлением и утилизацией глюкозы – избыточное поступление либо снижение её использования.

Повышение концентрации глюкозы в крови происходит за счет её поступления из многих источников. Чрезмерное алиментарное потребление вызывает *алиментарную гипергликемию*. Интенсивная мобилизация глюкозы из резервов гликогена ведет к *транспортной гипергликемии*, которая наблюдается при возбуждении вегетативной симпатической нервной системы (психо-эмоциональные стрессы, сильные боли, волнения и т.д.), при гиперсекреции катехоламинов мозговым веществом надпочечников (при феохромоцитоме), при гиперсекреции глюкагона.

Гиперсекреция глюкокортикоидов (первичный или вторичный гиперкортицизм) ведет к гипергликемии путем катаболизации белков и усиления *неоглюкогенеза*. Гипергликемия может быть следствием невозможности гликогеногенеза и использования глюкозы в отсутствие инсулина – при *сахаромй диабете*.

Следует отметить, что усиление гликогенолиза и глюконеогенеза могут быть как компенсаторными реакциями на гипогликемию, так и причинами гипергликемии. Гипергликемия при хронических стрессах, синдроме Кушинга может быть также рассмотрена как эффект гиперкортицизма. К другим гипергликемизирующим факторам, усиливающим гликогенолиз, относят адреналин, соматотропин, тироксин, которые активируют инсулиназу с конечным антиинсулиновым эффектом.

Уменьшение потребления глюкозы клетками не может быть прямой причиной гипергликемии, поскольку метаболизм глюкозы в нервных клетках – основных потребителях глюкозы, сохранен на постоянно высоком уровне даже в период психического покоя, что необходимо для поддержания электро-химического градиента мембраны нейронов (потенциал покоя). Большинство случаев гипергликемии связанно с неспособностью клеток использовать глюкозу в отсутствие инсулина (сахарный диабет). При отсутствии инсулина становятся невозможными следующие процессы: трансмембранный транспорт глюкозы в клетках с инсулин зависимыми глюкорецепторами (в адипоциты, поперечно-полосатая мускулатура, кардиомиоциты), гликогеногенез, липогенез. В отсутствие инсулина при сахарном диабете глюкокортикоиды способствуют активации неконтролируемого глюконеогенеза, что еще более усиливает гипергликемию.

Компенсаторные реакции при гипергликемии.

Компенсаторными реакциями при гипергликемии являются депонирование глюкозы, её превращение в другие вещества, утилизация и элимЬнация избытка глюкозы из организма. Эти эффекты реализуются, соответственно, путем гликогеногенеза, липогенеза, гликолиза и глюкозурии.

Гликогеногенез – анаболическая реакция синтеза гликогена из глюкозы, которая,

как любая анаболическая реакция, нуждается в энергии. Первым этапом гликогеногенеза является фосфорилирование глюкозы до глюкозо-6-фосфата с участием глюкокиназы, АТФ и инсулина. Затем глюкозо-6-фосфат трансформируется в глюкозо-1-фосфат, который впоследствии переходит в глюкозо-уридиндифосфат. Глюкозо-уридиндифосфат является универсальным биохимическим продуктом, коэнзиматической формой глюкозы, очень реактивной, которая взаимодействует с другими молекулами глюкозы, формируя полимеры, с белками и липидами, образуя, соответственно, гликопротеины и гликолипиды. Уридиндифосфоглюкоза при участии гликогенсинтетазы присоединяется к исходной молекуле гликогена, образуя цепь до ста тысяч мономеров. Другой энзим разветвляет молекулу гликогена, соединяя цепи между собой. Таким образом, формируется разветвленная молекула гликогена. Следует отметить, что гипергликемия стимулирует секрецию инсулина, что ведет к облегчению трансмембранного транспорта глюкозы из крови в адипоциты. В адипоцитах из глюкозы синтезируются липиды, которые депонируются здесь (*липогенез*).

Другой компенсаторной реакцией при гипергликемии является снижение гликогенолиза и глюконеогенеза путем ингибиции секреции катехоламинов, глюкагона и глюкокортикоидов. Гипосекреция и снижение концентрации катехоламинов в крови ингибирует процессы гликогенолиза, а гипосекреция глюкокортикоидов не стимулирует глюконеогенез.

Следующей реакцией гомеостатического характера является глюкозурия. Глюкозурия является срочным механизмом восстановления нормогликемии и изоосмоа, липогенез с избыточным депонированием липидов – ожирение, жировая инфильтрация органов.

19.1.4. Гиперкетонемия. Диабетический кетоацидоз.

Кетоновые тела (ацетон, бета-оксибутират и ацетилацетат) являются обычными продуктами метаболизма, которые образуются в небольшом количестве при конденсации ацетата, образованного из углеводов, жирных кислот и некоторых аминокислот. Кетоновые тела используются в цикле Кребса в качестве энергетического материала миокардом и поперечно-полосатыми мышцами, а также превращаются в жирные кислоты печенью.

Гиперкетонемия – повышение концентрации кетоновых тел в крови, как следствие интенсивного кетогенеза, часто встречающегося при панкреатическом диабете. Гиперкетонемия – метаболический стержень синдрома, называемого диабетическим кетоацидозом.

Диабетический кетоацидоз (ДК) – частое осложнение панкреатического сахарного диабета. Так, согласно статистическим данным, диабетический кетоацидоз у детей встречается в 13 случаях из 1000 пациентов с сахарным диабетом. Патогенез ДК обусловлен снижением секреции инсулина и увеличением соотношения глюкагон/инсулин одновременно с гиперсекрецией глюкокортикостероидов. Снижение секреции инсулина, главное звено в патогенезе сахарного диабета, делает невозможным гликогеногенез и липогенез, усиливает секрецию глюкагона, который стимулирует гликогенолиз и липолиз. Результирующим эффектом является гипергликемия, ассоциированная с транспортной гиперлипидемией. Гиперкетонемия усугубляется ингибицией гликолиза и снижением клиренса (*clearance)* углеводов из крови, а гиперлипидемия усиливается

ингибицией липогенеза. Параллельно, одновременно с ингибицией периферической утилизации глюкозы увеличивается секреция глюкокортикоидов, которые стимулируют протеолиз, глюконеогенез и еще более повыщают уровень гликеми.

Суммарным эффектом дефицита инсулина, гиперсекреции глюкогона и глюкокортикоидов является снижение содержание гликогена в печени, что также усиливает липолиз, усугубляя гиперлипидемию. Гиперлипидемия вызывает интенсификация окисления жирных кислот с избыточным образованием ацетил-КоА, из которого и синтезируются кетоновые тела.

При дефиците инсулина снижается процесс образования из углеводов оксалацетата, необходимого для включения ацетата в цикл Кребса, а также образование НАДФ.Н, необходимого для ресинтеза жирных кислот из ацетата. В этих условиях усиливается процесс образования кетоновых тел из избытка неиспользуемого ацетил-КоА – кетогенез. Таким образом, гиперкетонемия – это результат усиления образования ацетил-КоА в печени в сочетании со снижением периферического клиренса этих веществ (отсутствие оксалацетата и НАДФ.Н). Кетогенез инициируется не только недостатком инсулина при сахарном диабете, но также инфекциями, инфарктом миокарда, цереброваскулярными нарушениями, травмами, беременностью, эмоциональным стрессом, панкреатитом.

Важнейшими проявлениями ДК являются гипергликемия, гиперосмолярность крови, осмотический диурез с полицитемичесой гиповолемией, потеря электролитов, гиперкетонемия с метаболическим ацидозом. Клиническими проявлениями ДК являются полиурия, тошнота, рвота, дыхание типа Куссмауля с запахом ацетона, тахикардия, метаболический ацидоз со снижением количества бикарбоната ниже 10 мэкв/л. Из параклинических данных характерны гипонатриемия ниже 120 мэкв/л, гиперкалиемия, гипергликемия выше 600 мг/% (0,6%) (встречается и эугликемичесикй кетоацидоз с гликемией ниже 300 мг/%), гиперлипидемия, увеличение концентрации жирных кислот в крови, гиперкетонемия, кетонурия, гиперамилаземия. При дибетическом кетоацидозе устанавлтвается интерстициальная гиперосмия, клеточный эксикоз, внутриклеточный алкалоз с внеклеточным ацидозом, гиповолемия, артериальная гипотензия, коллапс.

Патогенетическое лечение ДК заключается в коррекции объема крови, восстановлении уровня инсулина, коррекции ацидоза и электролитемии. Коррекция объема воды осуществляется согласно дефициту воды, вычисляемого по формуле:

дефицит воды = $V_{\text{воды необход}} - V_{\text{воды актуальной}}$;

$V_{\text{воды необход}}$ = 0,6 x масса тела (кг);

$V_{\text{воды актуальной}}$ = нормальная натриемия / актуальную натриемию x масса тела x 0,6.

Например, масса тела равна 60 кг, нормальная натриемия – 140 мэкв/л, актуальная – 170 мэкв/л.

Тогда, $V_{\text{воды необход}}$ = 60 x 0,6 = 36,1

$V_{\text{воды актуальной}}$ = 140 / 170 x 60 x 0,6 = 29,71

Дефицит воды = 36,1 – 29,71 = 6,31

К тяжелым осложнениям неправильной терапии ДК (ятрогенные осложнения) относится отек головного мозга (церебральный отек).

Патогенез церебрального отека заключается в том, что назначение инсулина при ДК быстро снижает гликемию ниже 250-300 мл/%, в то время как концентрация

глюкозы в тканях мозга продолжает оставаться высокой. Таким образом, формируется осмотический градиент плазма/мозг, который вызывает прохождение жидкости из плазмы в ткани мозга. Такой же эффект наблюдается при снижении онкотического давления плазмы, вызванного коррекцией волемии гипотоническими растворами электролитов. Клинически отек мозга проявляется комой, сдавлением продолговатого мозга, остановкой дыхания, смертью в 90% случаев.

Алкогольный кетоацидоз. Патогенез алкогольного кетоацидоза имеет в своей основе голодание в сочетании со снижением объема крови и употреблением алкоголя, что в сумме стимулирует кетогенез путем уменьшения содержания гликогена в печени, интенсивного липолиза, синтеза кетоновых тел, уменьшения *clearance*-а кетоновых тел в периферических органах. Алкоголь индуцирует в печени кетогенез. Гиповолемия – следствие ухудшения питания, рвоты, ингибиции секреции вазопрессина алкоголем с эффектом полиурии. Возбуждение вегетативной симпатической нервной системы стимулирует секрецию кортизола и одновременно ингибирует секрецию инсулина, что усиливает липолиз, вызывает гиперлипидемию. Усиление окисления жирных кислот до ацетил-КоА в условиях дефицита оксалоацетата и НАДФ.Н ведет к кетогенезу и гиперкетонемии.

Гипергликемическая гиперосмолярная кома без кетоза встречается при чрезмерной гипергликемии (350-3000 мл/%; 0,35-3%), при гиперосмолярности плазмы более 460 Мосм; она протекает без кетонемии. Этот тип комы составляет около 10-30% всех случаев диабетической комы. В клинической картине выявляются полиурия, полидипсия, никтурия, летаргия, анорексия, рвота, дегидратация (потеря 25% общего объема воды). Патогенетическое лечение заключается в коррекции гипергликемии, водного и электролитического баланса.

19.1.5. Галактоземия.

Углеводы, поступившие в тонкий кишечник, перевариваются и абсорбируются в кровь в форме моносахаридов – глюкозы, фруктозы, галактозы. Кровотоком по воротной вене углеводы транспортиуются в печень. Гепатоциты преобразуют фруктозу и галактозу в глюкозу, которая впоследствии трансформируется в гликоген или высвобождается по необходимости в кровь. Таким образом, из гепатоцитов в системный кровоток попадает единственный углевод – глюкоза. Процесс преобразования галактозы в глюкозу, а затем и в гликоген, биохимически протекает в несколько этапов: фосфорилирование галактозы до галактозо-1-фосфата, трансформация его в уридиндифосфогалактозу (УДФ-галактоза), а затем в уридиндифосфоглюкозу.

Галактоземия является проявлением наследственной энзимопати, врожденной неспособности печени трансформировать галактозу в глюкозу, что проявляется повышением концентрации галактозы в крови и элиминацией галактозы с мочой (галактозурия). Галактоземия наследуется по рецессивному типу и характеризуется отсутствием специфического энзима (трансферазы), который катализирует трансформацию галактозо-1-фосфата в уридиндифосфогалактозу (УДФ-галактоза). Из-за прерывания биохимической цепи происходит избыточное накопление предшествующего продукта – галактозо-1-фосфата, токсичного для нервных клеток. Таким образом, галактоземия, как нозологическая единица, характеризуется присутствием в крови галактозы, непереносимостью молока (лактоза молока - алиментарный источник галактозы).

Клеточные поражения проявляются дистрофией печени и гепатомегалией, дистрофией мозга с умственнвми нарушениями, пропитывание хрусталика галактозой с развитием катаракты.

Патогенетическое лечение галактоземии состоит в исключении молока из рациона новорожденных детей с этим генетическим дефектом. Впоследствии, с возрастом, в организме появляются альтернативные пути метаболизирования галактозы, что делает возможным потребление молока в ограниченном количестве.

19.1.6. Последствия нарушений углеводного обмена.

Частыми последствиями гипогликемии являются гипоэнергетические клеточные повреждения, в основном нейрональные повреждения, обусловленные неспособностью нейронов использовать другие энергетические вещества вместо глюкозы. Патологические процессы, инициированные гипогликемией, проявляются клеточными повреждениями, дистрофией, некрозом, атрофией, склерозированием.

Патогенное действие гипергликемии определяется гиперосмолярностью крови и интерстициальной жидкости, что ведет к отекам и клеточному набуханию с осмотическим цитолизом.

Галактоземия вызывает клеточные повреждения путем пропитывания органокий ацидоз и гиперосмолярность жидкостей организма, обусловленные гипергликемией.

Гиперлипидемия является причиной инфильтрации и жировой дистрофии клеток печени, миокарда, почек, что в свою очередь, ведет к некрозу, атрофии, склерозированию. Избыточное запасание липидов в жировой ткани приводит к ожирению, со всеми проявлениями.

19.2. Нарушение обмена липидов.

19.2.1. Общая этиология нарушений обмена липидов.
19.2.2. Гиперлипидемии.
19.2.3. Гиперхолестеринемия.
19.2.4. Нарушения липидного метаболизма в органах.

19.2.1. Общая этиология нарушений обмена липидов.

А. Нарушения потребления липидов.

К липидам, доступным для потребления в пищу, относятся: триглицериды (нейтральные жиры), фосфолипиды, холестерин, липипротеины, жирорастворимые витамины.

К триглицеридам относятся жиры животного происхождения и растительные масла. В состав животных жиров входят, в основном, насыщенные жирные кислоты – пальмитиновая (16:0), стеариновая (18:0). В состав растительных масел входят моно- и полиненасыщенные жирные кислоты: олеиновая (18:1), линолевая (18:2), линоленовая (18:3) и арахидоновая (20:4). (Первая цифра соотношения означает число углеродов в цепи молекулы, а вторая цифра – число двойных связей).

Липиды играют важную энергетическую и пластическую роль в организме. Липиды обеспечивают ок. 40% всей энергии, необходимой организму. Пластическая роль липидов заключается в следующем: ненасыщенные жирные кислоты входят в состав

биологических мембран; холестерин обеспечивает первичный материал для синтеза многих веществ – желчных кислот, стероидов; из полиненасыщенных жирных кислот синтезируются простагландины и др.

Недостаток липидов в пищевом рационе наблюдается редко, но довольно часто встречается дефицит некоторых липидных веществ. Энергетические потребности организма в условиях недостаточного потребления триглицеридов могут обеспечиваться либо потреблением других веществ (например, углеводов), либо синтезом жиров *de novo* (например, из ацетата).

Ненасыщенные жирные кислоты являются незаменимыми веществами, которые не синтезируются организмом, и, следовательно, их потребление с пищей абсолютно необходимо. Для взрослых суточная потребность в ненасыщенных жирных кислотах составляет 6 г. Дефицит ненасыщенных жирных кислот встречается при отсутствии в рационе питания растительных масел, а его проявления обусловлены той биологической ролью, которую играют в организме эти вещества. Так, дефицит ненасыщенных жирных кислот в цитоплазматических мембранах изменяет их механические свойства (вязкость и текучесть), нарушает трансмембранный транспорт, снижает синтез простагландинов. Жирорастворимые витамины А, Д, Е и К играют важную биологическую роль в регенерации и пролиферации клеток, фосфорно-кальциевом метаболизме, в функционировании антиоксидантной и гемокоагуллянтной систем.

Избыточное потребление липидов влияет на процессы, происходящие в пищеварительном тракте и на метаболизм. К пищеварительным эффектам относятся усиление секреции желчи, гиперкинез желчного пузыря, усиление секреции панкреатического сока. Абсорбция чрезмерного количества жиров во внутреннюю среду вызывает *алиментарную гиперлипидемию* – увеличение концентрации липидов в крови. Частая и продолжительная гиперлипидемия имеет как минимум два эффекта: избыточное депонирование липидов в жировой ткани (*ожирение)* и *инфильтрация*, а затем и *жировая дистрофия* паренхиматозных органов (печень, сердце, половые железы).

Б. Нарушение переваривания жиров – мальдигестия липидов.

Из всех липидов, потребляемых организмом, 99% составляют нейтральные жиры – триглицериды. Для переваривания жиров в пищеварительном тракте необходимы следующие условия: присутствие желчных кислот, необходимых для эмульгирования жиров, присутствие липолитических энзимов, необходимых для расщепления жиров, способность слизистой оболочки кишечника абсорбировать продукты липолиза и способность энтероцитов ресинтезировать триглицериды и образовывать хиломикроны. Соответственно, основными причинами нарушения переваривания жиров являются недостаток в кищечнике желчи (а, следовательно, и желчных кислот), недостаток липазы, дефекты и повреждения энтероцитов.

Желчные кислоты, синтезированные в печени из холестерина и секретированные в 12-перстную кишку, являются амфипатическими веществами с гидрофобными и гидрофильными свойствами. Стероидная часть желчных кислот является гидрофобным жирорастворимым полюсом, а глицин или таурин в составе молекулы являются гидрофильным, водорастворимым полюсом. Благодаря этим свойствам желчные кислоты обладают действием детергентов – эмульгируют жиры, образуя тонкодисперсную суспензию, стабильную в водной среде. Эмульгирование жиров значительно увеличивает поверхность контакта с липазой и, таким образом, ускоряет липолиз.

Другой структурой, образованной желчными кислотами и жирами, являются мицеллы. В отличие от непрозрачной эмульсии, образованной относительно крупными каплями (микрометры), мицеллы являются эмульсией, образованной ничтожно мелкими каплями (нанометры), состоящими из одного мономолекулярного слоя желчных кислот, жирных кислот, холестерина, фосфолипидов. По этой причине, суспензия из мицелл является прозрачной, а мелкие мицеллы легко абсорбируются эпителиальными клетками.

В отсутствии желчных кислот в пищеварительном тракте не происходит эмульгирования жиров и образования мицелл, что задерживает их расщепление панкреатической липазой – происходит нарушение переваривания - мальдигестия.

Нарушение переваривания липидов приводит к другим патологическим феноменам в пищеварительном тракте – стеаторее, нарушению переваривания других питательных веществ (белков, углеводов), образованию мыл и нарушению абсорбции из кишечника минералов. Нарушение переваривания жиров препятствует и ассимиляции жирорастворимых витаминов и холестерина с соответствующими последствиями – гиповитаминозы, недостаточность синтеза желчных кислот.

В. Нарушение абсорбции липидов – мальабсорбция липидов.

Нарушение абсорбции липидов может быть следствием нарушения пищеварения, а именно недостаточного эмульгирования жиров и образования мицелл (триглицериды не абсорбируются в другой форме кроме мицелл), незавершенного липолиза (абсорбируются только моно- и диглицериды), патологических процессов в кишечном эпителии.

Под действием панкреатической липазы триглицериды расщепляются до ди- и моноглицеридов (в меньшей степени образуются и свободные жирные кислоты). Из продуктов липолиза лишь жирные кислоты с длиной цепи меньше 10 углеродов из состава молока могут абсорбироваться прямо в кровь. Моно- и диглицериды включаются в эпителиоциты кишечника, где происходит реэстерификация (ресинтез) триглицеридов. Этот процесс может быть нарушен при повреждениях эпителия (энтерит, атрофия, дистрофия), гиповитаминозе А и витаминов группы В, недостатке глицерофосфатов, ингибиции фосфорилирования (интоксикация монойодуксусной кислотой, флоридзином), подавлении синтеза фосфолипидов в отсутствие холина. Впоследствии триглицериды, ресинтезированные в эпителиоцитах, собираются в хиломикроны и выводятся в лимфу, попадая по этому пути в большой круг кровообращения.

Г. Нарушение промежуточного метаболизма липидов при поражениях печени

В метаболизме липидов печень осуществляет различные анаболические и катаболические реакции, играет роль депо липидов и жирорастворимых витаминов. К катаболическим процессам, выполняемым печенью относятся липолиз и окисление жирных кислот, а к анаболическим – синтез жирных кислот, липогенез, синтез холестерина, желчных кислот, фосфолипидов, липопротеинов. Среднее содержание липидов в печени составляет около 1% от массы органа.

Печеночная недостаточность, вызванная неметаболическими патологиями (воспаление, дистрофия, фиброз), вызывает вторичное нарушение метаболических функций печени, включая и нарушение метаболизма липидов. К существенным изменениям липидного метаболизма при печеночной недостаточности относятся неспособность катаболизировать липиды и холестерин, что приводит к излишнему

накоплению этих веществ в печени (стеатоз, инфильтрация и жировая дистрофия печени), неспособность синтезировать фосфолипиды, липопротеины, жирные кислоты. При недостаточности печени нарушается также и метаболизм углеводов – гликогеногенез с уменьшением резервов гликогена, усливается кетогенез. В целом патологические процессы проявляются израсходованием и истощением запасов гликогена, гиперкетонемией, метаболическим ацидозом, вторичной инфильтрацией и жировой дистрофией печени.

Д. Эндокринные нарушения.

Нарушение липидного метаболизма могут быть следствием недостаточной секреции инсулина, гипосекреции тироксина, гиперсекреции глюкокортикоидов.

19.2.2. Гиперлипидемия.

Гиперлипидемия представляет собой увеличение содержания липидных веществ в крови. В отличие от углеводов, в отношении липидов важно не столько уменьшение, сколько увеличение их концентрации в крови – *гиперлипидемия*.

Алиментарная гиперлипидемия появляется через 2-3 часа после потребления пищи содержащей липиды, достигая максимума через 4-6 часов с возвратом к норме в течение 9 часов. Алиментарная гиперлипидемия обусловлена абсорбцией жиров из кишечника и представлена большим содержанием хиломикронов, образованных в эпителиоцитах кишечника в процессе ресинтеза триглицеридов и большой концентрацией пре-бета-липопротеинов, синтетизированных в гепатоцитах из жирных кислот, абсорбированных из кишечника. Гиперлипидемия вызывает липопексию – фиксацию липидов к клеткам легких, макрофагам, эндотелиоцитам. Одновременно происходит выход гепарина из мастоцитов и базофилов, что активирует липопротеинлипазу. Прямым результатом действия липопротеинлипазы является то, что триглицериды из состава хиломикронов и пре-бета-липопротеинов расщепляются до неэстерифицированных жирных кислот, которые фиксируются и транспортируются сывороточными альбуминами. Впоследствии жирные кислоты используются органами-потребителями – печенью и жировой тканью, которые ресинтезируют и откладывают триглицериды, миокардом и скелетными мышцами, которые используют для собственных энергетических нужд соответственно 0,8 и 0,1 мэкв жирных кислот на 100 г ых кислот ственно 0,8 и 0,1 оторые потрглицериды, и транспортируются сывороточными альбуминами. я до в крови - ть белки и хоргана в час. Алиментарная гиперлипидемия становится более высокой при блокаде макрофагальной системы, спленектомии, снижении липопектических сиойств легких (фиброз, уменьшение паренхимы, гипервентиляция). Избыточное потребление хлорида натрия ингибирует сывороточную липопротеинлипазу и поддерживает гиперлипидемию в течение длительного времени.

Гиперлипидемия может быть результатом избыточного потребления не только липидов, но и углеводов, если их количество превышает анаболические возможности печени и мышц – в этом случае неиспользованные углеводы подвергаются липогенезу. Алкоголь, являясь субстратом для синтеза жирных кислот, также вызывает гиперлипидемию.

Транспортная гиперлипидемия представляет собой мобилизацию липидов, отложенных в жировой ткани, и их транспорт к органам-потребителям. Липолиз в жировой ткани запускается при снижении количества гликогена в печени, при истощении

организма, гиперсекреции катехоламинов при возбуждении симпатической нервной системы, при гиперсекреции АКТГ и глюкокортикоидов (стресс), гиперсекреции тироксина, при физических нагрузках и т.д. Вследсвие липолиза образуются неэстерифицированные жирные кислоты, которые связываются с сывороточными альбуминами, образуя так называемые липопротеины очень высокой плотности. Ненасыщенные жирные кислоты доставляются с кровью в печень, где превращаются в триглицериды и холестерин, в миокард и скелетные мышцы, где используются в энергетических целях.

Ретенционная гиперлипидемия представляет собой длительную циркуляцию в крови липидов в тех случаях, когда снижена способность организма их метаболизировать. При атеросклерозе происходит снижение чувствительности липопротеинлипазы к гепарину, следствием чего ингибируется липолиз (распад триглицеридов, циркулирующих в крови). При нефротическом синдроме, из-за альбуминурии снижается концентрация альбуминов в крови и, соответственно, падает липопектическая и липолитическая способности плазмы (гипопротеинемия ингибирует липолиз по причине снижения адсорбции и ассоциации триглицеридов к специфическим клеточным рецепторам на эндотелиоцитах и других клетках мезенхимального и паренхиматозного происхождения). Параллельно, при нефрозах наблюдается снижение липолитических функций почек, что также способствует развитию гиперлипидемии. При сахарном диабете гиперлипидемия связана с ингибицией секреции глюкагона (гормона, который стимулирует липолиз в лёгких). Наряду с этим дефицит инсулина снижает гликогеногенез и способствует снижению запасов гликогена в печени, что инициирует липолиз в жировой ткани. Этот процесс усугубляется дефицитом инсулина, который антагонизирует липолиз и стимулирует липогенез. Т.о., гиперлипидемия, первоначально обусловленная снижением липолиза, впоследствии дополняется транспортной гиперлипидемией по причине дефицита инсулина. Это ведет к чрезмерному синтезу в печени триглицеридов из жирных кислот, присутствующих в крови, что вызывает жировую инфильтрацию органа. По причине снижения концентрации инсулина ингибируется и фосфоглюконовый цикл глюкозы, из-за чего возникает дефицит НАДФ.Н и невозможность ресинтеза жира из жирных кислот. В этих условиях избыток ацетил-КоА идет на синтез кетоновых тел – возникает кетогенез с гиперкетонемией и кетонурией. При атеросклерозе гиперлипидемия является следствием ингибиции гепарина и липопротеинлипазы.

Врожденные гиперлипидемии представляют собой генетические дефекты энзимов, участвующих в метаболизме липидов.

При гиперлипидемии *I типа* отсутствует липопротеинлипаза – энзим, который расщепляет сывороточные триглицериды из состава хиломикронов и пре-бета-липопротеинов. Это обуславливает высокий уровень липидов в крови даже натощак и поддерживает чрезмерную и продолжительную алиментарную гиперлипидемию. Продолжительное пребывание хиломикронов в крови (хиломикронемия) ведет к отложению жиров в коже – ксантомы, в печени и селезенке – гепато- и спленомегалия, иногда в поджелудочной железе, с соответствующими клиническими проявлениями. Поскольку уровень холестерина в крови не повышен, гиперлипидемия *I типа* не создает риска возникновения атеросклероза. Ограничение потребления жиров и углеводов улучшает клинику этого синдрома.

Гиперлипидемия *II типа* характеризуется увеличением в крови концентрации холестерина, преимущественно в форме бета-липопротеинов (липопротеины с низкой плотностью) – гипербета-липопротеинемия. Клинически проявляется отложениями холестерина в коже, сухожилиях, кровеносных сосудах даже у молодых людей. При этой форме риск возникновения атеросклероза очень высок. Терапия предусматривает ограничение потребления холестерина с пищей, ингибицию синтеза эндогенного холестерина и усиление его выведения из организма.

Врожденная гиперлипидемия *III типа* проявляется увеличением в крови содержания триглицеридов и холестерина. Клинически проявляется атеросклерозом коронарных и периферических сосудов, встречается преимущественно у взрослых.

При гиперлипидемии *IV типа* происходит увеличение концентрации пре-бета-липопротеинов параллельно с углеводной гиперлипидемией (синтез жиров из углеводов). Эта гиперлипидемия называется еще эндогенной, поскольку в её патогенезе преобладает синтез печенью триглицеридов из углеводов, доставленных с пищей. Характеристикой этой формы является снижение толерантности к глюкозе.

При гиперлипидемии *V типа* имеет место сочетание эндогенной гипертриглицеридемии с экзогенной, что сопровождается повышенной концентрацией холестерина и триацилглицеридов, с выраженным риском атерослероза, с ксантоматозом, панкреатитом, невропатиями, гиперурикемией (повышенное содержание мочевой кислоты в крови) и сниженной толерантностью к глюкозе.

19.2.3. Гиперхолестеринемия.

Гиперхолестеринемия представляет собой повышение содержания в крови холестерина. Она имеет различный генез. Гиперхолестеринемия является главным звеном в патогенезе атеросклероза и находится в корреляции с метаболизмом холестерина.

В отличие от триацилглицеридов, которые служат только в энергетических целях, холестерин и его эфиры являются важными компонентами клеточных мембран и предшественниками жирных кислот, стероидных гормонов, витамина D.

Метаболизм холестерина осуществляется в печени, желчном пузыре, кишечнике. Существует система рециркуляции холестерина - печень – желчь – тонкий кишечник – воротная вена - печень. Экзогенный холестерин и желчные кислоты в тонком кишечнике входят в состав мицелл, которые проникают в энтероцтиты, где распадаются до ацилглицеридов, желчных кислот и холестерина. Ресинтезированные триацилглицериды и холестерин включаются в состав хиломикронов и, через системное кровообращение, попадают в кровь воротной вены. Абсорбция холестерина в кишечнике ограничена максимум до 0,5 г/день, избыток элиминируется с фекальными массами.

Холестерин из состава хиломикронов задерживается в печени, где трансформируется в желчные кислоты (преобладающий процесс) либо эстерифицируется и в форме эфиров включается в состав мембраны гепатоцитов.

Желчные кислоты, высвобожденные в энтероцитах из состава мицелл, выводятся в кровь, попадают в печень и возвращаются гепатоцитами в желчь. Реабсорбированные и достигшие печени желчные кислоты играют роль отрицательного *feed-back*-а, ингибируя неосинтез желчных кислот из холестерина. Таким образом, чем больше желчных кислот будет реабсорбировано в кровь и возвращено в печень и переведено

вновь в желчь, тем меньше холестерина будет использовано для их синтеза и, соответственно, тем больше будет избыток неиспользованного холестерина. Напротив, интенсивная элиминация желчных кислот с экскрементами снижает их реабсорбцию и способствует интенсивному использованию холестерина для синтеза желчных кислот, уменьшая резервы холестерина в организме.

Этот принцип регуляции метаболизма холестерина используется в медицинской практике для снижения холестеринемии и, соответственно, уменьшения риска атеросклероза. Так, назначение холестирамина – вещества, которое образует в кишечнике неабсорбируемые комплексы с желчными кислотами, последние элиминируются с экскрементами, что увеличивает количество холестерина, расходуемого для неосинтеза желчных кислот.

Другим источником холестерина для организма является эндогенный холестерин, синтезируемый слизистой кишечника и печенью из ацетил-КоА (около 2-4 г/день). Холестерин из печени (экзогенный и эндогенный) элиминируется в кровь двумя путями: в составе бета-липопротеинов низкой плотности и альфа-липопротеинов высокой плотности.

Из холестерина, циркулирующего в крови, 70% приходится на долю эфиров с ненасыщенными жирными кислотами и 30% на долю свободного холестерина. Эфиры с ненасыщенными жирными кислотами из состава бета-липопротеинов (липопротеинов низкой плотности) являются формой транспорта холестерина к периферическим органам, клетки которых обладают специфическими рецепторами для этих комплексов. Мембранные рецепторы являются ключевым механизмом в регуляции процесса распада холестерина. Инсулин и тироксин стимулирует синтез рецепторов и, соответственно, ускоряет метаболизм холестерина крови. Свободный холестерин и ц-АМФ ингибируют синтез рецепторов для холестерина и, таким путем, задерживают метаболизм этого липоида. После фиксации к мембранным рецепторам бета-липопротеины (низкой плотности) проникают в лизосомы клеток, где распадаются до свободного, трудно окисляемого холестерина, который входит в состав альфа-липопротеинов. Альфа-липопротеины (липопротеины высокой плотности) содержат только 20% холестерина – это форма связывания и возвращения свободного, неиспользованного органами холестерина к печени, где он экскретируется с желчью. Т.о., эти два класса соединений являются антагонистами: липопротеины низкой плотности (бета-липопротеины) транспортируют холестерин от печени к органам, способствуя гиперхолестеринемии и являясь *атерогенным* фактором, в то время как липопротеины высокой плотности (альфа-липопротеины) транспортируют холестерин от органов к печени, способствуя снижению концентрации холестерина в крови и являясь *антиатерогенным* фактором.

Гиперхолестеринемия может быть результатом избыточного его потребления, интенсификации синтеза эндогенного холестерина, снижения синтеза желчных кислот из холестерина, снижения количества клеточных рецепторов для липопротеинов низкой плотности, снижения концентрации липопротеинов высокой плотности (форма транспорта холестерина к печени).

Атеросклероз представляет собой отложение липидов (преимущественно холестерина и его эфиров) в интиме и, частично, в среднем слое стенки артерий. Отложенные липиды формируют в сосудистой стенке бляшки или атеромы. В состав атером

входят, помимо эфиров холестерина и триацилглицеридов, глюкозаминогликаны, коллаген, элластин, кальций, макрофаги, клеточный детрит (фрагменты разрушенных клеток). Образовавшиеся атеромы закрывают просвет артерии, что приводит к ишемии органов – головного мозга, сердца, почек и др. При разрыве фиброзной мембраны бляшек, их содержимое становится центром агрегации тромбоцитов, отложения фибрина и тромбогенеза.

Этиологическими факторами атеросклероза являются гиперлипидемия, особенно холестерина (липопротеины низкой плотности), снижение концентрации липопротеинов высокой плотности, гипертриглицеридемия, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, тромбогенетические факторы.

Главным морфологическим проявлением атеросклероза является формирование *атеромы*.

У здорового человека липопротеины низкой плотности транспортируют холестерин к эндотелию и другим клеткам, где он используется для формирования клеточных мембран. В случае гиперлипидемии липопротеинами низкой плотности, обычными или модифицированными (эквивалент гиперхолестеринемии), липопротеины взаимодействуют со специфическими мембранными рецепторами и фагоцитируются моноцитами, которые впоследствии эмигрируют и пропитывают субэндотелиальное пространство. В лизосомах моноцитов холестерин высвобождается из состава липопротеинов с образованием эфиров холестерина, которые формируют капельки, из-за которых цитоплазма приобретает " пенистый " вид (откуда и название "пенистые клетки"). В эндотелиальном пространстве "пенистые клетки" погибают с высвобождением холестерина, который формирует атероматозную бляшку. Т.о., липопротеины низкой плотности, как и липопротеины очень низкой плотности, являются двумя атерогенными веществами.

Липопротеины высокой плотности являются антагонистами липопротеинов низкой плотности (антиатерогенные факторы). Эти липопротеины имеют массу в 10 раз меньше массы атерогенных липопротеинов, благодаря чему проходят через сосудистую стенку, попадают в интерэндотелиальное пространство, извлекают холестерин из клеток и из состава других липопротеинов посредством энзима лецитин-холестеринацилтрансферазы и транспортируют избыток холестерина в печень, где он трансформируется преимущественно в желчные кислоты.

Таким образом, патогенез атеросклероза заключается не столько в гиперхолестеринемии, сколько в дизлипопротеинемии – преобладании липопротеинов низкой и очень низкой плотности над липопротеинами высокой плотности.

В целом, патогенез атеросклероза имеет следующую схему. Первоначально, при артериальной гипертензии, при действии токсинов, при иммунных реакциях имеет место повреждение сосудистого эндотелия. Повышенная проницаемость эндотелия и гиперхолестеринемия, представленная высокой концентрацией атерогенных липопротеинов (пре-бета- и бета-липопротеины) способствуют их проникновению в субинтиму и мышечный слой, взаимодействию со специфическими рецепторами и попаданию в макрофаги и миоциты, где они распадаются до свободного холестерина. Свободный холестерин образует с масляной кислотой эфиры, которые накапливаются в этих клетках – появляются "пенистые клетки". Впоследствии макрофаги, нагруженные холестерином, а также и миоциты, мигрируют из мышечного слоя в интиму сосуда,

где усиливается синтез простагландинов и пролиферация соединительной ткани, синтез коллагена и образование атероматозных бляшек. Как следствие, интима утолщается, а просвет сосуда уменьшается. С другой стороны, альтерация эндотелия инициирует агрегацию тромбоцитов и синтез простациклинов с антагонистическим действием. PG_I повышает концентрацию ц-АМФ и ингибирует агрегацию тромбоцитов, в то время как тромбоксан A_2 снижает содержание ц-АМФ и способствует агрегации тромбоцитов. Салицилаты снижают активность циклооксигеназы и впоследствии синтез тромбоксана, а в итоге - ингибируют атерогенез. Характерным для атеросклероза является повышение содержания в крови липопротеинов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов и холестерина. Одновременное снижение концентрации липопротеинов высокой плотности является неблагоприятным прогностическим признаком.

Факторами риска атеросклероза являются следующие: ожирение, сахарный диабет, гиподинамия, гипоксия, чрезмерное потребление пищи, алкоголь, никотин.

К факторам профилактики атеросклероза относятся: ограничение потребления жиров и холестерина, потребление растительных масел, которые содержат полиненасыщенные жирные кислоты, потребление целлюлозы, которая связывает холестерин в кишечнике, способствуя его элиминации и снижению холестеринемию, назначение веществ, которые препятствуют абсорбции холестерина в пищеварительном тракте (напр., растительный стероид бета-цитостерин), назначение веществ, которые снижают уровень холестеринемии – эстрогены, тироксин, никотиновая кислота, пиридоксин, препараты, которые понижают реабсорбцию желчных кислот из кишечника, вынуждая печень, таким образом, использовать избыток холестерина для синтеза желчных кислот (холестирамин) или препараты, которые ингибируют синтез холестерина (клофибрат).

19.2.4. Нарушения метаболизма липидов в органах.

Инфильтрация и жировая дистрофия печени представляет собой патологический процесс, который заключается в чрезмерном накоплении липидов в гепатоцитах. Это может быть результатом патологических процессов в печени (клеточных повреждений, некроза, воспаления) в ассоциации с общими дисметаболизмами (гиперлипидемией, дизлипидемией, гипогликемией, диспротеинемией).

Жировая инфильтрация печени – обратимое накопление в печени липидов в количестве более 1% от массы органа без повреждения клеточных органелл. Жировая дистрофия является следствием чрезмерной и продолжительной инфильтрации печени липидными веществами, которые вызывают необратимые структурные и функциональные изменения клеточных органелл.

К основным причинам жировой инфильтрации и дистрофии печени относятся следующие: токсические клеточные повреждения (действие гепатотоксических веществ – этанола, хлороформа, четыреххлористого углерода), гипоксические, инфекционные повреждения (гепатиты), сахарный диабет, полное и частичрое белковое голодание, чрезмерное потребление жиров, интенсивная мобилизация эндогенных жиров из резервов, истощения запасов гликогена печени, гиперсекреция катехоламинов и глюкокортикоидов.

В патогенезе жировой инфильтрации и дистрофии важна гиперлипидемия, особенно

гиперхиломикронемия, снижение липолитических и окислительных способностей гепатоцитов, снижение способности гепатоцитов синтезировать фосфолипиды.

По этиологии и патогенезу различают несколько форм жировой инфильтрации печени.

Алиментарная жировая инфильтрация является результатом обильного всасывания хиломикронов из пищеварительного тракта вследствие чрезмерного потребления липидов.

Транспортная жировая инфильтрация является следствием интенсивной мобилизации жиров из жировой ткани с установлением гиперлипидемии липопротеинами очень высокой плотности (жирные кислоты в ассоциации с альбуминами плазмы). Интенсивный липолиз в жировой ткани может быть инициирован снижением содержания гликогена в печени, возбуждением вегетативной симпатической нервной системы и гиперсекрецией катехоламинов, стрессом, анемией, гипоксией, голоданием, гиперсекрецией АКТГ, глюкокортикоидов, соматотропина.

Существенное патогенетическое значение в патогенезе жировой инфильтрации имеет способность гепатоцитов освобождаться от избытка липидов. Этот процесс осуществляется липолизом и последующим окислением жирных кислот в гепатоцитах, синтезом фосфолипидов и липопротеинов. Фосфолипиды, в отличие от нейтральных жиров, имеют гидрофильные свойства и обеспечивают мельчайшую дисперсию липидов, которые, таким образом, могут быть элиминированы из гепатоцита. Основным фосфолипидом в печени является лецитин, для синтеза которого необходим холин. Для синтеза же холина необходимы метильные группы метионина, а метионин, в свою очередь, является аминокислотой из состава казеина молока. (На этом основывается использование творога для предотвращения жировой инфильтрации у больных с патологией печени). Кроме того, для синтеза холина необходим витамин B_{12}. Все перечисленные вещества, которые способствуют метоболизации жиров и выведению их из гепатоцитов называются *липотропными*. Очень активным эндогенным липотропным веществом является липокаин, который секретируется клетками малых протоков поджелудочной железы.

Синтез липопротеинов в гепатоцитах является формой транспорта липидов из гепатоцитов в кровь.

Липидный гомеостаз печени представляет собой равновесие двух процессов: синтеза и метаболизации или элиминации липидов из гепатоцитов. Целенаправленное поддержание липидного гомеостаза путем регуляции этих двух процессов является врачебной тактикой в терапии болезней печени.

Последствиями жировой дистрофии печени являются клеточный некроз, атрофия, склерозирование органа.

Ожирение. Нарушениеобмена липидов в жировой ткани проявляется излишними отложениями жира, местно или генерализованно.

Около 15% массы тела здорового человека составляют жиры, заключенные в специализированные клетки макрофагальной системы – адипоциты жировой ткани. В этих клетках липиды, преимущественно триацилглицериды содержащие насыщенные или мононенасыщенные жирные кислоты, составляют 90% клеточной массы. В отличие от других органов, метаболические процессы в жировой ткани сводятся лишь к липогенезу и липолизу.

Липогенез проходит путем синтеза *de novo* жирных кислот из продуктов метаболизма глюкозы – ацетил-КоА, с помощью АТФ, НАДФ.Н и альфа-глицерофосфата. Это объясняет тот факт, что липогенез и накопление жиров в жировой ткани являются процессом, который в большей степени зависит от избыточного потребления углеводов, а не жиров. Глюкоза, которая достигает адипоцитов, подвергается гликолизу, поставляя АТФ и цитрат, необходимые для синтеза ацетил-КоА. Частичная метаболизация глюкозы по фосфоглюконатному пути поставляет протоны в состав НАДФ.Н, необходимые для реакций восстановления в процессе липогенза, и альфа-глицерофосфат, необходимый для синтеза глицерола. Таким образом, имея все необходимые компоненты, а именно АТФ, ацетил-КоА и альфа- глицерофосфат, адипоцит синтезирует липиды из глюкозы.

Другим источником для липогенеза в жировой ткани являются жирные кислоты из триацилглицеридов, поставляемые с кровью в составе хиломикронов или липопротеинов. Адипоциты, которые обладают энзимом липопротеинлипазой, высвобождают жирные кислоты и глицерол из хиломикронов и липопротеинов, поглощают, используя их для липогенеза. Следует отметить, что из-за отсутствия энзима глицеролкиназы адипоциты не могут использовать глицерол, а только альфа-глицерофосфат, обраующийся в процессе гликолиза. Из-за этого глицерол, высвобожденный из хиломикронов и липопротеинов, возвращается в печень и другие органы, которые способны его метаболизировать. Т.о., даже для синтеза липидов из жирных кислот адипоциты обязательно нуждаются в глюкозе, как источнике альфа – глицерофосфата и в доноре протонов. Инсулин является гормоном, который стимулирует липогенез путем интенсификации захвата глюкозы адипопоцитами, и одновременной стимуляцией гликолиза. Следует также отметить, что адипоциты не способны синтезировать липопротеины.

Липолиз в адипоцитах обеспечивается как липопротеинлипазой внешней поверхности мембраны, так и внутриклеточной липазой, которая действует на капельки депонированного жира. Система внутриклеточных липаз представлена двумя энзимами: один разрушает только триацилглицериды до диацилглицеридов, а второй полностью расщепляет диацилглицериды до жирных кислот и глицерола. Активность первого энзима регулируется ц-АМФ, синтез которого обусловлен некоторыми гормонами. Так, мембрана адипоцитов снабжена рецепторами двух типов. Рецепторы первого типа отвечают на действие катехоламинов, которые интенсифицируют внутриклеточный синтез ц-АМФ и, таким образом, инициируют липолиз. Второй тип рецепторов отвечает на действие инсулина, который антагонизирует активацию аденилатциклазы стимулирующими гормонами (катехоламинами), снижает концентрацию ц-АМФ и ингибирует липолиз. Важность инсулина четко проявляется в случае сахарного диабета или ингибировании секреции инсулина при голодании. В этих случаях при отсутствии инсулина происходит неконтролируемая активация липолиза в адипоцитах с излишней мобилизацией жирных кислот и липидной инфильтрацией органов, в первую очередь, печени.

Эмоциональный стресс, гипотермия, мышечные нагрузки интенсифицируют липолиз путем гиперсекреции адреналина мозговым веществом надпочечников или же посредством норадреналина, высвобожденного адренергическими окончаниями при возбуждении симпатической нервной системы.

Первичное или *алиментарное* ожирение является результатом избыточного алиментарного поступления энергии, превышающее реальные потребности в ней. Генетическая предрасположенность к ожирению заключается в некоторых метаболических особенностях, которые определяют эффективность использования питательных веществ. Одним из этих механизмов является интенсивность функционирования биохимических циклов, названных "бесполезных" – это обратимые реакции, которые проходят одновременно в двух направлениях с потреблением энергии (напр., глюкоза – глюкозо-6-фосфат, фруктоза – фруктозо-1,6-дифосфат). К другим механизмам относятся прочное сопряжение окисления и фосфорилирования (высокий к.п.д. биологического окисления) и преобладание окисления углеводов над анэробным гликолизом (высокая энергетическая эффективность окисления по сравнению с гликолизом). Таким образом, высокий уровень потребления питательных веществ лишь предрасполагает к ожирению. Наследственный характер ожирения доказан открытием у человека и млекопитающих гена ожирения (англ. – *obese gene, ob*), мутации в составе которого провоцируют ожирение. Фенотип этих мутаций включает излишние отложения жиров в жировой ткани, полифагию, сниженную физическую активность, снижение энергетического баланса, сахарный диабет II типа. Продуктом экспрессии гена *ob* является "протеин *ob*" – лептин (из греческого *leptos* - тонкий), который контролирует массу жировой ткани. Так, пониженный уровень лептина в крови является сигналом снижения резервов жиров, что повышает активность реакций, направленных на восстановление резервов – повышение аппетита. Напротив, повышенная концентрация лептина индуцирует снижение потребление пищи одновременно с интенсификацией метаболизма, потреблением кислорода, повышением температуры тела, интенсификацией двигательной активности. В течение жизни возможна модификация порога восприятия лептина ЦНС с изменением «стройного» фенотипа в «тучный».

Вторичное ожирение развивается на фоне какой-либо первичной болезни. Например, гипофизарное ожирение связанно с гиперсекрецией кортикотропина и глюкокортикоидов, тиреозаивисимое ожирение является результатом гипотиреоидизма, а гипоовариальное – дефицита эстрогенов.

Нарушение липидного метаболизма в головном мозге.

Около S массы головного мозга составляют липиды, представленные преимущественно фосфолипидами, сфинголипидами, холестерином и, в небольшом количестве, нейтральными жирами и жирными кислотами. Все липиды головного мозга синтезируются местно из углеводов. Митохондрии нейронов не способны окислять жирные кислоты, поэтому вся необходимая энергия обеспечивается углеводным метаболизмом. Лишь при голодании, в условиях гипогликемии головной мозг использует в небольшом количестве кетоновые тела, особенно бета-оксибутират.

К врожденным патологиям липидного метаболизма в головном мозге относятся липидозы – избыточное накопление липидов в головном мозге. К липидозам относятся ганглиозидоз, сфингомиелиноз, глюкоцереброзидоз.

Последствиями липидных дисгомеостазов являются: жировая инфильтрация и клеточная дистрофия, атероматоз, клеточный некроз, атрофия, склерозирование органов.

19.3. Белковые дисметаболизмы.

19.3.1. Общая этиология белковых дисметаболизмов.
19.3.2. Дисгомеостазы. Гипопротеинемия. Диспротеинемия.

19.3.1. Общая этиология белковых дисметаболизмов.

А. Доступность и потребление белков.

Белки играют в организме преимущественно пластическую роль и лишь ограниченную энергетическую роль. Так, только 10% всей энергии, необходимой организму, обеспечивается белковыми веществами. Использование протеинов в энергетических целях зависит от общего калоража рациона – вместе со снижением общего калоража растет процент катаболизируемых белков.

Потребности в белках удовлетворяются потреблением животных и растительных белков. Кроме общего потребленного количества белков, важным является их аминокислотный состав, а именно соотношение аминокислот. В плане возможной заменимости, аминокислоты подразделяются на незаменимые (аминокислоты, которые не могут синтезироваться в организме и должны поступать с пищей) и заменимые аминокислоты (которые могут быть получены в организме путем трансформации других аминокислот). Незаменимые аминокислоты - это аргинин, гистидин, лейцин, изолейцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан и валин; заменимые аминокислоты – это аланин, аспартат, аспарагин, цистеин, глутамат, глицин, пролин, серин и тирозин.

В отличие от углеводов и липидов, которые могут взаимно заменять друг друга, для сохранения структурного гомеостаза организма необходимо строгое соотношение между потреблением и потерей протеинов – белковый баланс. У взрослых, с прекращением роста тела, устанавливается равновесие между этими процессами – количество потребленного с белковыми продуктами азота равно количеству азота, выводимого вследствие катаболизма белков. Это равновесие может быть нарушено в обоих направлениях лишь на незначительные периоды времени. Положительный белковый (азотистый) балан, когда количество потребляемого белкового азота превышает количество выведенного, наблюдается при включении экзогенного азота в белковые структуры организма. Как продолжительная тенденция положительный азотный баланс наблюдается у детей в процессе роста. Кратковременный положительный азотистый баланс устанавливается у беременных женщин и у лиц в период выздоровления после тяжелых болезней. Отрицательный азотистый баланс – количество элиминированного азота превышает количество потребленного, свидетельствует о катаболизме собственных белковых структур и наблюдается при энергетическом дефиците, голодании, лихорадке, хронических болезнях, стрессе. Отсутствие в рационе незаменимых аминокислот делает невозможным синтез протеинов и рациональное использование аминокислот, из-за чего невостребованные аминокислоты выводятся из организма.

В организме постоянно функционирует динамический процесс распада и ресинтеза белков из состава собственных структур. По этой причине структуры организма должны рассматриваться как динамическое равновесие, а не как стационарное состояние. Так, период полураспада протеинов организма (англ., *half-life*) (период за

который происходит обновление S белковой массы) равен 3 неделям. Это означает, что ежедневно распадается и ресинтезируется около 500 г белков из структур организма.

Ежедневное необходимое количество белков составляет для взрослых 0,7 г/кг, для детей 2 г, для беременных и кормящих женщин – дополнительно 20% от ежедневной нормы. Как было сказано, наряду с общим количеством потребленных белков, важен также их аминокислотный состав, а именно наличие незаменимых аминокислот в количестве, необходимом для синтеза собственных белков. С этой точки зрения, самыми качественными белками являются белки животного происхождения. Зная состав растительных белков можно комбинировать продукты питания с целью дополнения дефицитных аминокислот. Например, в кукурузе отсутствуют триптофан и лизин, а в бобовых – метионин, в то время как сочетание этих продуктов обеспечивает весь спектр аминокислот.

Чрезмерное потребление белков вызывает лишь диспептические эффекты – относительную недостаточность пищеварительных энзимов с последующим нарушением переваривания белков. Наличие белков в содержимом толстого кишечника вызывает чрезмерный рост микрофлоры с усилением процессов гниения. Результатом усиления процессов гниения является образование газообразных веществ (аммиак, метан, сероводород), которые вызывают вздутие кишечника – кишечный метеоризм. Образование нелетучих веществ (фенол, крезол, индол, скатол, путресцин, кадаверин и др.) вызывает *желудочно-кишечную аутоинтоксикацию*. Совокупность феноменов, возникающих вследствие чрезмерного потребления белков, носит название *белковая диспепсия*.

Недостаток белков в рационе питания вызывает серьезные расстройства, иногда с необратимыми последствиями. Постоянное потребление пищи, бедной белками и низкого калоража вызывает синдром, называемый *квашиоркор*. Он встречается среди бедного населения и, в первую очередь, поражает маленьких детей, особенно в период отнятия от груди. Это же состояние, но более легкое, может установиться и у строгих вегетарианцев, которые не потребляют молоко и яйца. Учитывая необходимость белков для органогенеза, их дефицит поражает все органы без исключения – имеет место атрофия органов и снижение регенеративных и репаративных способностей. Нарушается синтез пищеварительных энзимов, что ведет к нарушению переваривания даже того небольшого количества потребляемых белков – таким образом, устанавливается порочный круг: недостаток белков – дефицит протеолитических энзимов – нарушение переваривания белков – недостаток белков. По причине дефицита синтеза гемоглобина устанавливается *анемия* с гипоксией. Недостаточный синтез печенью сывороточных протеинов вызывает гипопротеинемию с *отеками* и водянкой. Атрофия лимфоидной системы (тимус, селезенка, лимфатические узлы) обусловливает *иммунодефицит*. Недостаточный синтез печенью липопротеинов значительно нарушает транспорт и метаболизм липидов, а недостаточность факторов системы свертывания вызывает *геморрагический синдром*. Без адекватной коррекции синдром квашиоркор ведет к летальному исходу.

Б. Нарушение переваривания белков - мальдигестия.

Физиологически переваривание белков заключается в их последовательном распаде по ходу прохождения через пищеварительный тракт под воздействием

различных пищеварительных энзимов. В желудке белки подвергаются неспецифическому воздействию соляной кислоты и первого протеолитического энзима – пепсина. Под действием желудочного пепсина белковая цепь разрывается в участках расположения циклических ароматических аминокислотах, и, как результат, образуются полипептиды различной длины. Полипептиды, образованные в желудке, в дальнейшем, в двенадцатиперстной кишке, подвергаются действию панкреатических энзимов - трипсина и химотрипсина, которые расщепляют их до три- и дипептидов. В тонком кишечнике пептиды, образованные под действием панкреатических энзимов, подвергаются действию кишечных три- и дикарбопептидаз (полостных и внутриклеточных), которые расщепляют их до свободных аминокислот. Аминокислоты, как элементарные вещества без видовой и индивидуальной специфичности, могут всасываться во внутреннюю среду.

Причинами нарушения переваривания белков могут являться желудочные, панкреатические и кишечные патологии.

В.Нарушения абсорбции аминокислот. Мальабсорбция.

Нарушение абсорбции белковых веществ называется *мальабсорбцией*. Причиной мальабсорбции белковых веществ является, в первую очередь, нарушения их переваривания – белки не расщепляются до аминокислот. Мальабсорбция же аминокислот связана с патологическими процессами в слизистой оболочке кишечника – воспалением, атрофией, дистрофией. Поскольку конечный процесс расщепления ди- и трипептидов происходит внутриклеточно, в энтероцитах, и сопряжен с процессом абсорбции, эти два феномена – нарушение переваривания и мальабсорбция, сочетаются.

Другим проявлением нарушения абсорбции является проникновение во внутреннюю среду молекул протеинов или полипептидов. Поскольку эти вещества являются гетерогенными антигенами, то-есть, обладают видовой и индивидуальной специфичностью, их абсорбция во внутреннюю среду и контакт с иммунной системой приводит к аллергическим реакциям – *пищевая аллергия.*

Г. Нарушение функций печени. Печеночная недостаточность.

Печень выполняет в организме роль протеиностата (аминостата) посредством различных катаболических и анаболических реакций с белковыми веществами.

Белковый анаболизм, осуществляемый печенью, заключается в синтезе собственных протеинов, необходимых для процессов регенерации и репарации гепатоцитов, синтезе сывороточных протеинов (альбумины, глобулины, за исключением фракции гамма), синтезе липопротеинов, церуллоплазмина, пропердина, псевдохолинэстеразы, протеинов свертывающей системы крови, белков острой фазы. Печень осуществляет также трансаминирование аминокислот, синтез мочевины из аммиака и синтез мочевой кислоты из оснований нуклеиновых кислот.

Катаболизм протеинов заключается в протеолизе, дезаминировании и декарбоксилировании аминокислот. Протеолиз является важной реакцией для осуществления глюконеогенеза - синтеза глюкозы из аминокислот. Синтез мочевины является реакцией детоксикации и выведения из организма аммиака. В процессе декарбоксилирования происходит синтез биогенных аминов (из триптофана синтезируется триптамин, из тирозина – тирамин, из диоксифенилаланина (дофа) - дофамин, из глутамата – гамма-аминомасляная кислота и др.).

При печеночной недостаточности, возникшей вследствие первичных патологи-

ческих процессов в печени (гепатиты, гепатозы, цирроз) нарушаются все метаболические реакции печени, с участием белков. Результатом являются следующие клинические синдромы: гипопротеинемия (гипоальбуминемия с относительным преобладанием глобулинов), пониженная свертываемость крови, дефицит липопротеинов и фосфолипидов, снижение содержание церуллоплазмина и псевдохолинэстеразы, гипераминоацидемия, аминоацидурия, отрицательный азотистый баланс, аммониемия.

Д. Эндокринные нарушения.

Наиболее важные последствия для белкового метаболизма имеют нарушения секреции соматотропина, половых гормонов, глюкокортикоидов, тиреоидных гормонов.

Е. Чрезмерная элиминация протеинов из организма с патологическими последствиями встречается при нефропатиях с протеинурией, при энтеритах, при гнойных процессах.

19.3.2. Белковые дисгомеостазы. Диспротеинемия. Гипопротеинемия.

В норме в крови присутствуют следующие белковые вещества или их производные: протеины, полипептиды, аминокислоты, креатинин, мочевина, мочевая кислота.

Причинами гипопротеинемии являются недостаточное поступление экзогенных белков, нарушение процесса синтеза собственных белков, интенсификация белкового катаболизма, излишняя потеря собственных белков.

Недостаточное потребление белков приводит к отрицательному азотистому балансу - состоянию, при котором потери эндогенного азота (физиологический “износ” структур, экскреция и секреция, репаративные и регенеративные физиологические процессы) не покрываются адекватным потреблением белкового азота. Такие же последствия имеют и нарушение переваривания и мальабсорбция белков.

Снижение синтеза собственных протеинов в условиях достаточного потребления, переваривания и адекватной абсорбции может быть обусловлено нарушением протеинсинтетических функций печени. Печень синтезирует почти все сывороточные протеины (кроме иммуноглобулинов, которые синтезируются плазматическими клетками, произошедшими от В-лимфоцитов). При нарушении протеинсинтетических функций печени в сыворотке крови происходит преимущественное снижение содержания альбуминов (гипоальбуминемия) с относительным повышением количества глобулинов, что проявляется снижением коэффициента альбумины/глобулины до значений ниже нормы (1,5). Так как онкотическое давление плазмы крови обеспечивается преимущественно альбуминами, то даже при нормальном общем содержании плазматических белков, снижение коэффициента альбумины/глобулины приводит к гипоонкии. Повышение содержания в сыворотке макродисперсных протеинов проявляется снижением их стабильности в растворах, что имеет диагностическое значение и определяется в лаборатории так называемыми белковоосадочными пробами печени. Это проявляется более легкой их седиментацией под действием алкоголя, тимола, хлорида ртути. Дефицит протеинов из состава свертывающей системы (протромбин, фибриноген) вызывает геморрагический синдром.

Чрезмерная потеря сывороточных протеинов возможна при ожогах с плазморрагией, при продолжительной диарее, при нефротическом синдроме. Нефротический синдром характеризуется дегенерацией почечных канальцев и их неспособностью реабсорбировать в кровь протеины из первичной мочи (клубочкового фильтрата).

Поскольку физиологически через клубочковые капилляры фильтрируются преимущественно альбумины с меньшей молекулярной массой, то теряются, в основном, эти сывороточных протеины, что приводит к *гипоальбуминемии*. Благодаря молекулярной массе (и, соответственно, высокой концентрации белковых частиц), именно альбумины обеспечивают, в большей степени, онкотическое давление плазмы крови. По этой причине гипоальбуминемия ведет к гипоонкии, полиурии, выходу жидкости из сосудов в интерстициальное пространство (отеки) и серозные полости (водянка).

Дефицит белков со специфическими функциями – свертывающей системы крови, церуллоплазмина, комплемента, обусловливает, соответственно, пониженную свертываемость крови, снижение антиоксидантных свойств, ослабление неспецифического иммунитета.

Гипераминоацидемия. Снижение функции трансаминирования печени делает невозможным синтез заменимых кислот, из-за чего и эти кислоты становятся «незаменимыми», что блокирует синтез протеинов. Неиспользуемые для синтеза аминокислоты накапливаются в избытке в крови (*гипераминоацидемия*), выводятся с мочой (*аминоацидурия*) и, в итоге, устанавливается отрицательный азотистый баланс.

Гипераммониемия. Снижение функции детоксикации аммиака в печени путем синтеза мочевины приводит к гипераммониемии – патогенетическому компоненту печеночной комы. При печеночной коме устанавливается тенденция алкалинизации крови - метаболический алкалоз. Параллельно, аммониемия возбуждает дыхательный центр, вызывая диспноэ в форме глубокого и редкого дыхания, гипервентиляцию легких, чрезмерную элиминацию углекислого газа и, как следствие, респираторный алкалоз. Накопление кетоновых тел, также свойственное печеночной недостаточности, обуславливает тенденцию к метаболическому ацидозу.

Снижение функции детоксикации печени ведет к *желудочно-кишечной аутоинтоксикации* токсическими метаболическими продуктами, образованными кишечной микрофлорой в процессах гниения кишечного содержимого.

Последствиями нарушений белкового метаболизма являются клеточные и тканевые патологические процессы (дистрофии, некроз, гипорегенерация, склероз) и интегральные патологические процессы с(нижение свертываемости крови, иммунодефициты, общая гипореактивность).

19.4. Голодание

Голодание представляет собой лишение организма питательных веществ. Голодание подразделяется на полное, неполное и частичное.

Полное голодание – это прекращение потребления питательных веществ; полное голодание в сочетании с ограничением или прекращением потребления воды называется *абсолютным голоданием*.

Неполное голодание - недостаточная калорийность пищевого рациона по сравнению с реальными энергетическими затратами организма.

Частичное голодание представляет собой недостаток некоторых ингредиентов в рационе питания (белковое, липидное, углеводное, витаминное, минеральное голодание); при этом энергетическая ценность потребляемых продуктов может соответствовать нормам.

Этиология. Причины голодания могут быть экзогенными и эндогенными. К экзогенным причинам относится дефицит продуктов при стихийных бедствиях, военных действиях, из-за бедности населения. К внутренним причинам относят аномалии развития пищеварительного тракта, поражения органов пищеварительной системы, анорексия (отсутствие аппетита при различных патологических процессах) и т.д.

Патогенез. Патогенез голодания при действии экзогенных факторов состоит в недостаточном потреблении питательных веществ по отношению к реальным энергетическим и пластическим потребностям организма. Главными патогенетическими механизмами голодания, вызванного эндогенными факторами, являются невозможность потребления пищи (стеноз пищевода, привратника), нарушения пищеварения и абсорбции питательных веществ различной этиологии.

Динамика процессов при голодании и продолжительность жизни организма напрямую зависят от внутренних и внешних условий, которые определяют скорость и эффективность использования эндогенных питательных веществ (особенности пола, возраста, общего состояния организма, количество и качество липидных и белковых резервов организма, интенсивность метаболизма, размер энергетических затрат необходимых для поддержания температуры тела). К примеру, у маленьких детей, из-за большего соотношения поверхности тела к массе (специфическая поверхность тела), потери тепла превышают этот показатель у взрослых, что определяют повышенный основной обмен и уменьшение продолжительности жизни при голодании. Небольшие размеры тела и несовершенная регуляция теплообмена объясняют быструю гибель новорожденных при голодании.

Предельная продолжительность жизни при голодании человека составляет 65-70 дней. На протяжении голодания, поддержание жизненных процессов организма осуществляется посредством потребления эндогенных питательных веществ – гликогена, запасенного в печени и мышцах, липидов, отложенных в жировой ткани, белков из состава органов. Как следствие наблюдается снижение массы тела, в том числе и за счет внутренних органов. Разная степень потери массы различными органами и тканями наглядно демонстрирует тот факт, что при голодании одновременно проходят двунаправленные метаболические процессы – катаболизм веществ в некоторых органах с их атрофией параллельно с анаболическими процессами для поддержания структурного гомеостаза других органов. Благодаря этому, жизненно-важные органы (головной мозг и сердце) сохраняют неизмененную массу и свою функциональную способность до смерти. Сердце сохраняет не только массу, но и обычную интенсивность метаболизма и функциональную активность Поразительна феноменальная устойчивость головного мозга к голоданию, который продолжает расти у молодых животных даже в такой ситуации..

Функциональные и метаболические изменения при голодании.

При полном голодании обнаруживаются изменения в энергетическом метаболизме, потреблении кислорода, в белковом, углеводном, липидном и водно-солевом обмене.

В соответствии с метаболическими изменениями голодание может быть подразделено на три основных периода: начальный, адаптационный, и терминальный.

Начальный период (1-2 дня). Основной обмен повышается путем неэконо-

мичного расходования энергии; дыхательный коэффициент равен 1, благодаря окислению преимущественно гликогена из резервов. Уровень глюкозы в крови падает (до 3 ммол/л), что ведет к гипосекреции инсулина, повышению активности альфа-клеток поджелудочной железы и секреции глюкагона. Повышается секреция глюкокортикоидов корковым веществом надпочечников, что вызывает интенсификацию белкового катаболизма и глюконеогенеза. Быстро снижается содержание гликогена в печени (примерно за 24 часа), но поддерживается, хоть и на низком уровне, благодаря усилению глюконеогенеза. Угнетение секреции инсулина ведет к снижению эффективности цикла Кребса в печени. В митохондриях падает интенсивность окислительного фосфорилирования и, соответственно, снижается клеточный энергогенез. Присутствие в избытке кортикоидов ингибирует активность гексокиназы, снижая, таким образом, усвоение глюкозы гепатоцитами.

Выделение азота с мочой снижается на 2-3 день голодания (с 12-14 до 10 г за 24 часа). В дальнейшем, на 5-6 день голодания, когда резервы углеводов израсходованы и интенсифицируется липидный катаболизм, наблюдается непродолжительное увеличение выделения азота с мочой, после чего оно снижается до 4-7 г, что указывает на более экономное использование белков. Синтез белков снижен. Падает интенсивность процессов дезаминирования и трансаминирования аминокислот в печени. Снижается биосинтез аминокислот из альфа-кетокислот. Снижается образование цитрулина и аргинина из их предшественников и, соответственно, снижается образование мочевины. Вместе с тем, в связи с необходимостью для организма пластического материала, продолжается распад белков, устанавливается отрицательный азотистый баланс.

Период адаптации продолжительный, проходит при минимальных расходах энергии. Резервы гликогена практически израсходованы, и, по этой причине, происходит преимущественное окисление липидов, что покрывает до 80 % энергетических потребностей организма, в то время как окисление белков – только 13 %, а углеводов всего 3 %. Дыхательный коэффициент достигает 0,7.

Низкий уровень инсулина ведет к снижению усвоения глюкозы в адипоцитах из-за недостатка глицерфосфата, необходимого для синтеза триглицеридов. Вместе с этим, доминирующее действие глюкагона и катехоламинов активирует аденилатциклазную систему и усиливает липолиз с накоплением в крови жирных кислот и установлением транспортной гиперлипидемии. Ткани, в которых транспорт глюкозы через клеточные мембраны зависит от инсулина (миокард, скелетные мышцы, жировая ткань), не усваивают глюкозу. В печени и мышцах растет уровень свободных жирных кислот и стимулируется их транспорт через митохондриальные мембраны. На уровне печени липогенез и синтез жирных кислот ингибированы; по причине дефицита белков и неспособности синтеза липопротеинов и фосфолипидов развивается жировая инфильтрация печени. В почках интенсивно проходит глюконеогенез – в день образуется около 80 г глюкозы, половина которой образуется из аминокислот (белковый катаболизм), а другая - из липидов (липидный катаболизм). Аминокислоты, которые высвобождаются в процессе протеолиза, фиксируют кетоновые тела, образованные при неполном окислении липидов и белков. Это ведет к выделению повышенного количества солей аммония с мочой, развивается негазовый ацидоз. Снижается функция щитовидной железы и бета-клеток поджелудочной железы – важнейшие факторы в снижении основного обмена.

Азотистый баланс остается отрицательным, хотя абсолютная экскреция азота снижается как результат общего снижения белкового метаболизма. Вместе с тем, сохраняется способность синтеза белковых структур в жизненноважных органах (напр., в сердце) на фоне распада белков в поперечнополосатых мышцах. В организме происходит глубокая реструктуризация метаболических процессов, направленная на более эффективное использование резервных веществ. При голодании происходит перераспределение питательных веществ в пользу жизненноважных органов (сердце, головной мозг), из-за чего их масса остается практически постоянной на всем протяжении голодания. Снижение основного обмена объясняется тем, что энергогенераторные системы, локализованные в митохондриях, переходят на более экономное функционирование – снижается скорость свободного окисления, повышается эффективность энергетического метаболизма посредством сопряжения процессов окисления и фосфорилирования.

На 6-8 день голодания наблюдается так называемая спонтанная секреция желудочного сока. Также повышается секреция желчи, поджелудочного и кишечного соков. В это же время, вместе с пищеварительными соками секретируется и повышенное количество альбуминов, глобулинов и полипептидов. В пищеварительном тракте они расщепляются до аминокислот, которые абсорбируются в кровь и снова используются как пластический материал. Этот процесс обеспечивает, хотя и не в полном объеме, жизненно важные органы пластическим материалом на протяжении голодания. В просвет кишечника секретируются также сложные липиды и нейтральные жиры, которые затем абсорбируются из кишечника и вновь используются организмом. На протяжении голодания повышается элиминация с желчью нейтральных жиров, лецитина и холестерина. Таким способом механизмы адаптации обеспечивают повторное использование белков в синтетических процессах и поддержание жизни в течение продолжительного времени в случае полного голодания.

При голодании угнетается секреция щитовидной железы, что ведет к снижению основного обмена и к максимальной экономии резервных питательных веществ - организм переходит на эндогенное питание. В ранние сроки голодания происходит активация гликолитических и липолитических энзимов, немного позже повышается активность энзимов трансаминирования. Постепенно снижается активность фосфомоноэстеразы-1 (которая участвует в углеводном метаболизме), липомобилизирующих энзимов, а также ксантиноксидазы, аргиназы, каталазы. На конечных этапах голодания повышается активность лизосомальных гидролаз, что указывает на нарушение целостности лизосомальных мембран.

Непосредственной причиной метаболических нарушений при голодании является недостаточная активность ферментных систем из-за невозможности регенерации энзимов белковой структуры, которые усиленно разрушаются в процессе голодания. Дезинтеграция и восстановление различных ферментных систем проходит с разной скоростью, поэтому и их активность нарушается не в одинаковой степени. Например, активность катепсинов практически не изменяется, в то время как активность окислительных энзимов нарушается уже в начальный период голодания. В крови накапливаются продукты неполного распада и промежуточные продукты (напр., кетоновые тела), что ведет к ацидозу и тяжелой интоксикации организма.

Изменения ферментной активности в органах могут быть связаны с изменениями

изоферментного спектра. Снижается активность глюкозо-6-фосфодегидрогеназы (Г-6-ФДГ), фосфоглюконатдегидрогеназы и их изоферментов. Возможно, причина заключается в изменении механизмов генетической регуляции их синтеза и отсутствии их индукции субстратом. Угнетение синтеза изоферментов с повышенной активностью, возможно, связано с недостатком инсулина и избытком глюкокортикоидов. Важную роль играет также дефицит аминокислот и нарушение их оптимального соотношения, необходимого для синтеза белков.

О нарушении генетического контроля над синтезом энзимов свидетельствует и изменение их первичной структуры. Так, модификация мышечной альдолазы проявляется снижением количества серусодержащих аминокислот, увеличением содержания аланина и изменением пептидной структуры апоферментов.

Нарушение синтеза протеинов в случае голодания может быть объяснено модификациями тРНК, которые снижают ее способность как акцептора тирозина, лейцина, метионина и глицина. Возможно, при голодании, в частях молекулы РНК, ответственных за взаимодействие с аминоацилсинтетазами, происходят конформационные изменения, которые снижают в целом биологическую активность РНК.

Третий период голодания – *терминальный*, характеризуется внезапной интенсификацией белкового катаболизма в жизненно важных органах. Эти белки расходуются как энергетический материал. Дыхательный коэффициент возрастает и становится равным 0,8, что может быть объяснено относительным преобладанием окисления углеводов и белков над окислением жиров. Возрастает выделение с мочой азота, калия, серы, фосфора; соотношение между азотом, калием и фосфором такое же, как и в цитоплазме мышечных волокон, что свидетельствует о разрушени мышечной ткани. Появляются деструктивные изменения в митохондриях. Накопление солей и повышение осмотического давления в тканях ведет к задержке воды. Нарушается трофика тканей, что проявляется появлением некрозом кожи, слизистых, роговицы.

В первые дни голодания масса тела снижается относительно резко вследствие неэкономного потребления энергии, выделения каловых масс. В дальнейшем, потеря веса замедляется, составляя около 0,5-1 % в сутки. В терминальный период голодания, вследствие быстрого разрушения тканей, кривая потери массы тела становится крутой.

Проявления голодания. Жизненные функции организма в течение первого и второго периода голодания поддерживаются в физиологических пределах.

Термогенез при голодании поддерживается на минимальном уровне и снижается только к окончанию третьего периода; немного снижается теплооотдача, а температура тела устанавливается на минимальном уровне нормы. Только в терминальной стадии температура тела падает до 28-30°С.

Со стороны ЦНС в первом периоде отмечается возбуждение центра голода, а некоторые условные рефлексы пропадают. Появляется торможение в коре головного мозга. При голодании гораздо легче может развиться шок. Высшая нервная деятельность сохраняется, но иногда могут развиться психозы. Функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем нарушаются в меньшей степени. К концу второго периода голодания отмечается некоторое ускорение сердечных сокращений и частоты дыхания. Диурез снижается, и лишь в терминальный период, когда происходит разрушение белков, начинает повышаться. В составе крови не наблюдается серьезных изменений, кроме гидремии (гемодилюции) в связи с задержкой воды в организме. Качественные

изменения гемограммы на протяжении голодания незначительны: появляются макроциты, микроциты и дегенеративные формы лейкоцитов. Патоморфологические изменения в органах и тканях не являются специфическими и сводятся, как правило, к атрофии, особенно в паренхиматозных органах.

Последствия полного голодания. Восстановление питания голодающих, даже если начинается в последнем периоде, ведет к полному восстановлению всех функций организма, что доказывает обратимый характер изменений, наступивших при голодании. Процесс восстановления проходит достаточно быстро. Так, если за 1 месяц голодания были потеряны 40-50 % массы тела, то восстановление проходит за 2 месяца. Появляется аппетит, усиливаются окислительные процессы, возрастает анаболизм, устанавливается положительный азотистый баланс. Повторные эпизоды голодания постепенно истощают возможности организма к восстановлению, ведут к дистрофическим, некробиотическим и атрофическим процессам в желудочно-кишечном тракте и жизненно-важных органах. Значительно страдает и ЦНС. В исключительных, необратимых случаях, восстановление питания может оказаться неэффективным.

Абсолютное голодание (без воды, «сухое» голодание) имеет в качестве основного патогенетического фактора тяжелое обезвоживание, вплоть до эксикоза и дезинтеграции клеток.

Восстановление питания. После полного и продолжительного голодания восстановление питания должно осуществляться постепенно, поскольку, из-за атрофии пищеварительных желез и несостоятельности кишечного барьера, в кровь могут абсорбироваться промежуточные продукты пищеварения (альбумозы, пептоны), обладающие токсическим действием. В целом, восстановление массы тела в период реалиментации имеет более прогрессивную динамику, чем потеря массы тела в течение голодания. Восстановление питания после полного, но непродолжительного голодания, обеспечивает восстановление массы тела и всех жизненных функций организма за короткий период времени.

20. НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЭЛЕКТРОЛИТОВ

20.1. Нарушения гомеостаза натрия.
20.2. Нарушения гомеостаза кальция.
20.3. Нарушения гомеостаза магния.
20.4. Нарушения гомеостаза фосфатов.
20.5. Нарушения гомеостаза хлора.

Электролиты играют важную роль в жизнедеятельности организма, что определяет необходимость строгого регулирования их гомеостаза, нарушения которого могут вызвать жизненно важные нарушения в организме. Одним из основных биологических процессов, в которых участвуют электролиты, является поддержание водного баланса в различных отделах организма и осмолярности внутренней среды, поддержание кислотно-щелочного равновесия, обеспечение функций возбудимых клеток (нейроны и миоциты), участие в метаболизме питательных веществ и др.

20.1. Нарушения гомеостаза натрия.

Натрий является одним из главных катионов живых организмов, необходимый для реализации самых важных жизненных функций. Из всего количества натрия в человеческом организме на внеклеточную жидкость приходится около 50%, костные ткани и хрящи содержат около 40% и менее 10% натрия в связи с ионом хлора находится в клетках. Параметрами гомеостаза натрия являются следующие: концентрация в сыворотке крови равна 140 мэкв/л (1 миллиэквивалент – мэкв - равен 23 г/л), в межклеточном пространстве –147 мЭк/л и в клетках –35 мэкв/л.

В физиологических условиях баланс натрия регулируется секрецией катионов с мочой, фекальными массами и потоотделением. Экскреция натрия (и хлора) через кожу и пищеварительный тракт незначительна, но в случае обильного потоотделения она может существенно возрастать. Натрий теряется организмом также при кровотечениях. Трансмембранный баланс натрия сильно варьирует в зависимости от функционального состояния клеток. Например, мембрана эритроцитов обеспечивает высокую проницаемость для анионов (хлор и бикарбонат), что обеспечивает быстрое трансмембранное их прохождение. В то же время проницаемость для катионов является селективной и регулируется ионными каналами и насосами.

Ионы натрия в большей степени определяют формирование мембранного потенциала в нервных, мышечных и других клетках. Для возбудимых клеток (обладающих потенциалом покоя) в состоянии покоя, этот потенциал является отрицательным (в среднем 50-100 мВ). Возбуждение клетки характеризуется генерированием потенциала действия, что проявляется деполяризацией клеточной мембраны. В дальнейшем, после деполяризации, происходит реполяризация мембраны, которая обусловлена быстрым возрастанием ее проницаемости для натрия. При понижении внеклеточной концентрации натрия и резком снижении градиента концентраций, отсутствует фаза деполяризации и, следовательно, потенциал действия. Эти же процессы лежат в основе образования входящего потока натрия на пре- и постсинаптических мембранах. В этом случае отсутствие ионов натрия делает невозможным реализацию специфических функций возбудимых клеток.

Почки активно регулируют баланс натрия в организме. Так, натрий свободно фильтруется в почечных клубочках и, впоследствии, реабсорбируется в почечных канальцах в соответствии с гомеостатическими нуждами организма. Реабсорбция натрия в почках представлена в виде доминирующего трансклеточного процесса. В проксимальных трубочках активно реабсорбируется 65% натрия, 25% - в восходящей части петли Генле, по 5%- в дистальных трубочках и системе котранспорта с глюкозой, аминокислотами, фосфатом или сульфатом. В то же время $Na^{+}K^{+}$-АТФаза поддерживает активный транспорт натрия в интерстициальное пространство из клетки. В собирательных трубочках реабсорбция натрия регулируется альдостероном (около 2% от всего профильтровавшегося натрия). На уровне этих трубочек осуществляет свое действие натрийуретический фактор, ингибирующий реабсорбцию натрия и, таким образом, усиливающий выведение его с мочой. Важное значение имеет и прессорная система натрийуреза (под её влиянием повышается давление в почечных сосудах). В последнем случае ингибируется образование и высвобождение ренина, повышается интерстициальное давление, что приводит к снижению реабсорбции натрия.

Согласно последним данным, антидиуретический гормон (АДГ или вазопрессин), кроме своего основного эффекта - увеличения проницаемости для воды эпителия собирательных трубочек мозгового и коркового слоев, также усиливает реабсорбцию натрия в корковых собирательных трубочках, где проявляет свое действие и альдостерон. Кортизол, эстрогены, гормон роста, тиреоидные гормоны, инсулин увеличивают реабсорбцию натрия, тогда как глюкагон, прогестерон, паратгормон - снижают. Кальцитонин обеспечивает интенсивное выделение хлоридов натрия с мочой. Эти механизмы регулирования не связаны со специфической системой, предназначеной для поддержания баланса натрия.

В целом биологическая роль ионов натрия сводится к следующим эффектам:

1) поддержание осмолярность внутренней среды организма и внеклеточного пространства;

2) осуществление транспорта жидкостей в различных секторах организма и регулирование водного баланса;

3) поддержание гидрофильности тканевых коллоидных систем и их способности к набуханию;

4) участие в формировании потенциала покоя и потенциала действия возбудимых клеток;

5) поддержание тонуса мышц;

6) участие в регуляции кислотно-щелочного баланса в организме;

7) участие в трансмембранном транспорте органических веществ (глюкозы, аминокислот) в межклеточном пространстве и почечных канальцах.

Изменение гомеостаза натрия вызывает существенные нарушения всех вышеперечисленных функций.

Гипернатриемия представляет собой увеличение концентрации натрия в плазме крови свыше 152 мэкв/л.

Основными причинами гипернатриемия являются:

1) повышенное потребление продуктов, содержащих натрий;

2) избыточное парентеральное введение солевых растворов;

3) недостаточное потребление воды;

4) общая дегидратация (обильное потоотделение, неукротимая рвота, диаррея, гипервентиляция легких, полиурия, отёки и анасарка);

5) гиперсекреция глюкокортикоидов надпочечниками (синдром Иценко-Кушинга);

6) первичный или вторичный гиперальдостеронизм (сердечная недостаточность, цирроз печени, индром Бартера);

7) дщыхательный ацидоз.

Патогенез. Основными патогенетическими механизмами гипернатриемии являются:

а) уменьшение количества натрия в организме (абсолютная гипернатриемия);

б) дегидратация (относительная гипернатриемия);

в) задержка натрия в организме (абсолютная гипернатриемия).

Гипернатриемия, как правило, сопровождается увеличением содержания ионов хлора (гиперхлоремия). В качестве компенсаторной реакции при этом увеличивается выделении натрия и хлора с мочой (гипернатриурия и гиперхлорурия).

Компенсаторные механизма при гипернатриемии направлены на восстановление гомеостаза и предупреждение накопления избытка натрия в организме, гиперо-

смолярности жидкостей организма, уменьшение расстройств кислотно-щелочного равновесия и водного баланса.

Реакции компенсации при гипернатриемии могут быть функционально различными в зависимости от общего объема жидкостей в организме. Так, гипернатриемия в сочетании с дегидратацией (например, при рвоте, диарее) приводит к возбуждению осморецепторов гипоталамуса, что повышает секрецию АДГ; это, в свою очередь, увеличивает канальцевую реабсорбцию воды и способствуют восстановлению обьема интерстициальной жидкости. Одновременно гиповолемия стимулирует секрецию альдостерона посредством активации системы «ренин-ангиотензин-альдостерон», что повышает канальцевую реабсорбцию натрия. Выведение излишка натрия через почки осуществляется при участии натрийуретического механизм, например, предсердным натрийуретическим гормоном.

Гипернатриемия, сопровождаемая гипергидратацией, приводит в действие компенсаторные механизмы, направленные на одновременное устранение избытка натрия и воды путём снижения секреции АДГ и альдостерона, что проявляется полиурией и увеличением натрийуреза. В обоих случаях гипернатриемия и, соответственно, гиперосмолярность плазмы вызывает чувство жажды, которое вынуждает увеличить введение в организм жидкости.

Проявления.

Гипернатриемия увеличивает осмотическое давление крови и интерстициальной жидкости, приводя к перемещению жидкости из клетки во внеклеточное пространство и установлению клеточного эксикоза. Избыток натрия и дефицит воды в организме вызывает олигурию, снижение веса, дегидратацию клеток, в особенности нервных. Для гипернатриемии, сопровождающейся дегидратацией, типичными являются гиповолемия, гемоконцентрация и увеличение гематокрита. Характерны также чувство жажды, сухость кожи и слизистой оболочки. В тяжелых случаях повышается температура тела, возникают нарушение ритма дыхания, расстройства сознания (сопор, ступор). Возможно развитие гиперосмолярной комы.

Для гипернатриемии, сочетающейся с гипергидратацией, характерны гиперволемия, гемодилюция, гипопротеинемия, которые усиливают транссудацию жидкости и способствуют развитию отеков. Такие проявления характерны для сердечной недостаточности и вторичного гиперальдостеронизма. Как следствие истощения компенсаторных механизмов(особенно - почечного натрийуреза), развивается их недостаточность и устанавливается высокая активность механизмов, направленных на задержку натрия, таких, как снижение скорости клубочковой фильтрации, интенсивная выработка альдостерона и др. В отличие от вторичного гиперальдостеронизма, при его первичной форме (синдром Конна) отсутствуют отеки, т.к. повышенное выделение калия с мочой и установление гипокапнии снижают чувствительность эпителия собирательных трубочек к действию альдостерона, возникает полиурия. Это состояние обозначается как «ускользание» почек от действия альдостерона.

Нарушения кислотно-щелочного баланса в случае гипернатриемии зависят от причины, которая ее вызывает. В большинстве случаев развивается алкалоз (чаще метаболический), гипохлоремия (при неукротимой рвоте), гипокалиемия (из-за перемещения электролитов – выхода ионов водорода из клеток в обмен на поступление в клетки ионов калия). Гипокалиемии, в этом случае, способствует также увеличение

секреции калия почками и выделения его с мочой. Изменяется баланс и других электролитов – характерными являются гипокальциемия и гипомагниемия. Это, в свою очередь, приводит к декальцинации костной ткани и развитию вторичного гиперпаратиреодизма.

В других случаях гипернатриемия может сочетаться с тяжелым газовым ацидозом, что сопровождается ориентированием гомеостатических механизмов на сохранение в организме оснований (альвеолярная гиповентиляция с задержкой двуокиси углерода и, в особенности, бикарбонатов).

Любая тяжелая гипернатриемия, независимо от вызвавшей ее причины, сопровождается нестерпимой жаждой, повышением температуры, тахикардией, двигательным возбуждением, гиперрефлексией, судорогами, чувством страха, депрессией, потерей сознания, комой. В этих случаях прогноз для жизни больного неблагоприятен.

Гипонатриемия представляет собой уменьшение концентрации натрия в сыворотке крови ниже 135 мэкв /л. Поскольку натрий является преимущественно внеклеточным катионом, гипонатриемия всегда сопровождается гипоосмолярностью внеклеточного пространства. При этом вода перемещается в клетки и возникает опасность развития клеточного отека, особенно опасного для головного мозга; возрастает вероятность повышения внутричерепного давления с соответствующими неврологическими симптомами.

Причины и патогенез гипонатриемии:

1) увеличение секреции АДГ (например, при некоторых наследственных заболеваниях – сидром Пархона) с повышенной почечной реабсорбцией воды, гипергидратацией, гемодилюцией и относительной гипонатриемией;

2) нарушения фильтрационной функции почек (острая почечная недостаточность) с задержкой в организме воды, гипергидратацией и относительной гипонатриемией;

3) повышенное потребление воды или избыточное введение жидкостей без электролитов (например, раствор глюкозы);

4) диарея, сопровождающаяся потерей натрия с изотоническим содержимым кишечника (абсолютная гипонатриемия);

5) гломерулонефрит с солевыми потерями (абсолютная гипонатриемия);

6) хроническая недостаточность надпочечников, гипоальдостеронизм, усиление натрийуреза, увеличение секреции кальцитонина;

7) наследственные дефекты, сопровождающиеся гипоальдостеронизмом (нарушение биосинтеза минералокортикоидов в надпочечниках в случае блокады 21-гидроксилазы и 18-гидроксилазы);

8) нарушение синтеза ренина в случае пиелонефрита, нефроангиопатии с гипосекрецией альдостерона и усилением натрийуреза;

9) изменение синтеза (или синтез биологически неактивного) ренина;

10) длительное применение диуретиков, которые блокируют карбоангидразу – ключевой фермент ацидогенеза.

Основные патогенетические механизмы гипонатриемии:

а) значительные потери натрия в случае почечной, желудочно-кишечной, эндокринной патологии, с развитием абсолютной гипонатриемии;

б) задержка воды в организме с развитием гипергидратации и гиперволемии (относительная гипонатриемия);

в) перемещение натрия между различными секторами организма (например, из крови в клетки).

При нарушении функции почек снижается реабсорбция натрия в почечных канальцах, которая обусловлена уменьшением активности сукцинатдегидрогеназы и альфа-кетаглутарат дегидрогеназы. Потеря натрия почками (в виде бикарбонатов) увеличивается в случае нарушения процессов ацидо- и аммониогенеза, при избыточном потреблении натрия с пищей, действии простагландинов группы Е и др. Повышенная потеря солей приводит к развитию гиповолемии и внеклеточной гипоосмолярной дегидратации. В этом случае ионы калия покидают клетку, что способствует гиперкалиемии.

Уменьшение общего содержания натрия в организме способствует угнетению $Na^{+}K^{+}$-АТФазы, что неизбежно вызовет нарушение формирования электрического мембранного потенциала в возбудимых клетках (нейронах, кардиомиоцитах). В головном мозге снижается синтез тормозных медиаторов (глицина, ГАМК) и, кроме того, блокируются рецепторы на постсинаптической мембране. Тяжелая форма гипонатриемии проявляется нарушениями со стороны ЦНС - апатией, спутанностью сознания, развитием психозов, головной болью, которая усиливается при переходе в вертикальное положение. Ингибирование $Na^{+}K^{+}$-АТФазы в нервных клетках может обусловить возникновение эпилептических очагов с развитием судорог. Также уменьшается аппетит, исчезает чувство жажды, появляются тошнота, рвота. При гипонатриемии компенсаторно усиливается секреция альдостерона и АДГ, возрастает почечная реабсорбция натрия и воды, снижается выделение натрия с мочой. Эти реакции направлены на восстановление объема циркулирующей крови.

Поскольку натрий поддерживает чувствительность сосудистой стенки к симпатическим влияниям, его дефицит вызывает снижение системного АД, сосудистую недостаточность, вплоть до коллапса, тахикардию с малым наполнением пульса.

В тонком кишечнике снижается абсорбция глюкозы, активный транспорт которой зависит от натрия. В некоторых случаях может развиться клиника паралитической кишечной непроходимости.

При относительной гипонатриемии, возникшей вследствие дилюции (разжижения) внеклеточной жидкости из-за задержки воды в организме (например, при нарушении фильтрационной функции почек или при парентеральном введении гипотонических растворов), неизбежно развивается гипоосмолярная гипергидратация со снижением осмотического давления во внеклеточных и внутриклеточных водных секторах. При этом вода поступает в клетки, развивается клеточный отек. Особенно опасными являются отек легких и отек мозга. Отек мозга сопровождается увеличением содержания натрия в клетках головного мозга, параллельно со снижением содержания калия. В то же время увеличивается внеклеточная концентрация калия. Клинические проявления – постоянная головная боль, тошнота, рвота, судороги; в тяжёлых случаях развивается гипоосмолярная кома. При перемещении электролитов снижается концентрация натрия в крови и, как следствие, клетки частично теряют калий, что снижает внутриклеточное осмотическое давление. Часть натрия в этом случае переносится в клетку с одновременным уменьшением концентрации его в крови. Общее содержание натрия в организме в этом случае остается неизменным. Подобные нарушения могут наблюдаться у больных с неполным истощением, иногда в послеоперационном периоде.

Нарушения КЩС при гипонатриемиии состоят в развитии негазового (метаболического) ацидоза и включении компенсаторных реакций, направленных на нормализацию pH крови и внутренней среды организма. Ионы водорода и хлора переходят в эритроциты в обмен на ионы калия, что приводит к гиперкалиемии. Костная ткань теряет ионы кальция, развивается гиперкальциемия и остеопороз. Гиперкалиемия и гиперкальциемия усанавливающиеся при гипонатриемии служат непосредственными причинами нарушения сердечной деятельности, взникновению аритмий.

Гипонатриемия сопровождает многие формы клинической патологии, осложняя их течение и прогноз. Так, при почечной недостаточности, в особенности в ее терминальной стадии (уремия), гипонатриемия представляется одним из важных патогенетических механизмов нарушений водно-электролитного и кислотно-щелочного балансов. При сахарном диабете в крови возрастает содержание осмотически активных веществ (глюкоза, кетоновые тела), что приводит к внеклеточной гипергидратации, гидремии, гипонатриемии и внутриклеточному ацидозу. При декомпенсации сердечной деятельности гипонатриемия сочетается с гиперкалиемическим ацидозом. Характерным для этой патологии является перемещение натрия в клетки. В подобных случаях важным является тот факт, что гипонатриемия ассоциирована с увеличением общего содержания натрия в организме, где он преимущественно накапливается в костной ткани.

Гипонатриемию у детей, так же, как и у взрослых, может вызывать как общий дефицит натрия в организме, так и разведение жидкостей организма задержкой значительных количеств воды. Первый вариант гипонатриемии встречается чаще у детей с желудочно-кишечными заболеваниями, сопровождающимися рвотой и поносом, при заболеваниях почек и надпочечников, при избыточном применении диуретиков, при значительной потере натрия вследствие обильного потоотделения, при длительной бессолевой диете у подростков, при кормлении детей раннего возраста жидким питанием. Опасность истощения запасов натрия возрастает у детей с асцитом, при повторном парацентезе (абдоминальная пункция). Иногда гипонатриемия у детей может быть результатом органического поражения ЦНС, которое ведет к нарушению механизмов, регулирующих поддержание водно-электролитного баланса.

Гипонатриемия у детей проявляется общей слабостью, снижением мышечного тонуса и силы мышечного сокращения, спутанностью сознания, иногда - комой. Характерен тяжелый эксикоз: кожа серовато-землистого цвета, тургор понижен, потеря в весе достигает приблизительно 10%, АД понижено или не определяется, тоны сердца приглушены, пульс частый, нитевидный. Уровень остаточного азота в плазме крови повышен – внепочечная гиперазотемия.

20.2. Нарушение гомеостаза калия

Калий – это основной катион, имеющий особое значение в формировании потенциала покоя в нервных и мышечных клетках. Этот потенциал отражает неравномерное распределение ионов между внутри– и внеклеточной жидкостями. Так, внутри- и внеклеточная концентрация ионов калия соответственно равна 155 и 5 мэкв\л, что, частично, способствует образованию потенциала покоя. Незначительные изменения внеклеточной концентрации калия могут оказать заметное влияние на потенциал

покоя и, в свою очередь, на деятельность клетки: возрастание концентрации калия вне клетки уменьшает величину потенциала покоя, что ведет к повышению возбудимости клетки. И, наоборот, уменьшение концентрации калия во внеклеточной жидкости приводит к гиперполяризации клеточной мембраны и уменьшению ее возбудимости. При возбуждении натрий проникает в клетку, а калий - выходит в соответствии с градиентом концентрации; возникает деполяризация клеточной мембраны. Восстановление состояния покоя происходит благодаря обратному перемещению электролитов и реполяризации.

Концентрация калия в крови равна примерно 5 мэкв\л (1мэкв = 39мг). В плазме и инстерстициальной жидкости он находится в ионизированной форме, частично связан с белками, глюкозой, креатинином, фосфором. Наибольшая часть калия (89-90%) находится в клетке и лишь около 2% - в межклеточной жидкости. Ежедневная потребность в калии для взрослых составляет 2-3 г, а для детей – 12 - 26 г на 1 кг веса тела. Наиболее значительное количество калия находится в эритроцитах, мышцах, сердце, печени, нервной ткани. Скорость обмена калия между клеткой и межклеточной жидкостью различна для разных органов: максимальная - в почках, легких, кишечнике и минимальная - в эритроцитах, мозге, костной ткани. Около 80-90% калия выделяется из организма через почки и кишечник, и только незначительная часть - через потовые железы. Выведение калия почками осуществляется путем фильтрации, полной реабсорбции в проксимальных канальцах и активной секреции в дистальных сегментах нефрона. Активная секреция базируется на обмене между ионами калия и воророда, калия и натрия. В почках около 55% калия реабсорбируется в проксимальных канальцах и около 30% - в восходящей части петли Генле. Здесь баланс калия определяется, в первую очередь, реабсорбцией и активной секрецией его в корковых собирательных трубочках. В собирательных трубочках секреция калия осуществляется главными клетками, в которых также происходит реабсорбция натрия (под влиянием альдостерона) и воды (под влиянием АДГ). Вставочные клетки трубочек (клетки типа А) обеспечивают реабсорбцию калия и, в тоже время, участвуют в его экскреции. Это особенно важно в случае недостатка калия в организме, когда экскреция калия снижается, а реабсорбция - возрастает. Реабсорбция калия в восходящей части петли Генле осуществляется путем активного транспорта (с участием K,Na,2CL – котранспорта) и путем межклеточной диффузии, связанной с разницей трансканальцевых потенциалов.

Градиент концентрации, необходимый для реабсорбции калия в проксимальных канальцах (как и для реабсорбций мочевины, хлора), создается за счет реабсорбции воды. Альдостерон – главный регулятор секреции калия (в тоже время обеспечивает реабсорбцию натрия). Механизм действия альдостерона реализуется путем увеличения числа каналов для натрия в апикальной мембране (мембрана просвета канальцев) и Na,K АТФ – зависимых насосов на базолатеральной мембране, благодаря чему возрастает скорость транспорта ионов калия в клетку для дальнейшей секреции их в просвет канальцев почек. Доказано, что АДГ также влияет на секрецию калия путем открытия люминальных каналов для калия; это может оказывать существенное влияние на выделение калия с канальцевым фильтратом, способствуя, по мере необходимости, сохранению калия.

Существует зависимость между изменением pH крови и содержанием калия в

плазме. Поскольку ионы калия и водорода конкурируют за обмен с натрием, скорость выделения натрия, калия и водорода в некоторых случаях изменяется обратно пропорционально по отношению друг к другу. Например, при ацидозе в сочетании с недостатком калия (содержание водорода выше, чем калия) секреция ионов водорода в дистальных участках нефрона увеличивается, а секреция калия – снижается. При увеличении реабсорбции натрия одновременно возрастает выделение почками водорода и калия, и наоборот. Эти взаимосвязи очень важны в случае компенсации нарушений КЩС и водно-электролитного баланса.

Ионы калия расширяют коронарные сосуды и увеличивают коронарное кровообращение, снижают частоту сердечных сокращений. В целом ионы калия оказывают влияние, сходное с парасимпатическими эффектами. Кроме этого, калий участвует в синтезе белков и ассимиляции аминокислот организмом.

Общее количество калия в организме регулируется соотношением между потреблением калия с пищей и экскрецией его с мочой. Значительное количество калия может теряться при рвоте и диарее.

Важным механизмом поддержания баланса калия в организме является функция почек. Гомеостатическое распределение калия в различных частях организма (особенно в клеточном и внеклеточном секторах) регулируется как адреналином (воздействие на мышечные клетки), так и инсулином (способствует прохождению калия в клетку). Увеличение концентрации калия в плазме стимулирует секрецию инсулина - в этом случае включается отрицательная обратная связь; в случае же недостатка инсулина уменьшается количество калия в организме. На процесс перемещения калия в организме значительное влияние оказывает повышенная концентрация ионов водорода, в особенности во внеклеточной жидкости: увеличение содержания ионов водорода (ацидоз) приводит к перемещению ионов калия из клетки в межклеточное пространство, тогда как алкалоз способствует поступлению калия в клетку. Предполагается, что при этом происходит обмен ионов водорода и калия через цитоплазматическую мембрану.

Гиперкалиемия представляет собой увеличение концентрации калия в плазме крови свыше 5,5 мэкв\л.

Этиология и патогенез. Причины и механизмы возникновения гиперкалиемии следующие:

1) повышенный прием с пищей или избыточное парентеральное введение растворов, содержащих калий (абсолютная гиперкалиемия);

2) нарушение выделения калия из организма (почечная недостаточность, анурия, недостаточность надпочечников);

3) разрушение клеток организма (травматический и ожоговый шок, массивное кровотечение, обширные изъязвления, гемолиз);

4) интенсивный катаболизм тканевых белков (при сахарном диабете, тяжелых гипоксиях, стрессе);

5) первичный гипоальдостеронизм или снижение уровня ренина в плазме;

6) транслокация ионов натрия и калия в различных средах организма.

Гиперкалиемия существенно изменяет деятельность возбудимых клеток, включая кардиомиоциты. Изменение трансмембранного градиента концентрации калия (путем увеличения внеклеточной его концентрации) уменьшает потенциал покоя, амплитуду

потенциала действия. Подобные процессы в клетках–пейцмекерах синоатриального узла приводят к тахикардии, а впоследствии - к брадикардии. Из-за уменьшения электромеханического сопряжения и затрудненного высвобождения ионов кальция из саркоплазматического ретикулума, снижается сила сердечных сокращений, вплоть до остановки сердца в диастоле. На ЭКГ в случае гиперкалиемии отмечается снижение амплитуды или отсутствие рубца Р, удлиняется интервал PQ, уширяется комплекс QRS, уменьшается амплитуда зубца R, уменьшается или увеличивается сегмент ST. Также характерно увеличение зубца Т вследствие укорочения фазы реполяризации. Гиперкалиемия может проявляться также болями в мышцах конечностей и парезами мышц, атонией кишечника.

Гипокалиемия представляет собой уменьшение концентрации калия в плазме крови ниже 3,5 мэкв\л. Поскольку внеклеточное содержание калия составляет только 20% от всей его массы, уровень плазматического калия не отражает истинного количества этого катиона в организме. Тем не менее, уменьшение калия в плазме крови вызывает тяжелые нарушения функций организма.

Этиология. Причинами гипокалиемии являются следующие:

1) недостаточное поступление калия в организм (минимальная ежедневная потребность составляет около 2-4 гр.);

2) повышенная потеря калия через ЖКТ (при диаррее, рвоте, синдроме мальабсорбции, при аденомах кишечных желез, секретирующих калий);

3) потеря калия с мочой при различных заболеваниях почек, таких как наследственные тубулопатии (синдром Франкони), при гиперсекреции минералокортикоидов, глюкокортикоидов, при дегидратации, приеме салуретиков;

4) лечение инсулином;

5) аномальное перераспределение калия между внутри- и внеклеточной жидкостями (наследственный периодический паралич).

Патогенез гипокалиемии зависит от причин, вызвавших ее; основной механизм заключается в преобладании потери калия над его поступлением либо в перемещении калия из крови в межклеточное и внутриклеточное пространство. В патогенезе гипокалиемии особое значение имеют нарушения КЩС. Так, при негазовом алкалозе происходит перемещение калия в клетку с одновременным обменом на ионы водорода в сочетании с гипохлоремией; уменьшение сывороточного калия в свою очередь стимулирует реабсорбцию бикарбонатов. Лечение инсулином усиливает гликогеногенез в печени, что вызывает интенсивное использование калия гепатоцитами с последующей гипокалиемией.

При первичном и вторичном гиперальдостеронизме гипокалиемия развивается в результате повышенной экскреции калия параллельно с увеличением реабсорбции натрия (в форме бикарбонатов).

Выделение калия с мочой возрастает при использовании осмодиуретиков, а также при диабетической глюкозурии.

Проявления. Гипокалиемия сопровождается нарушением нервно-мышечной проводимости, мышечной слабостью (в особенности мышц нижних конечностей). Характерны парестезии, снижение рефлексов. При тяжелой форме гипокалиемии могут поражаться дыхательные мышцы с нарушением внешнего дыхания. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечается снижение системного АД, сердечные аритмии. На

ЭКГ регистрируется удлинение интервала PQ, расширение комплекса QRS, инверсия зубца T, снижение сегмента ST, незначительное удлинение интервала QT.

При гипокалиемии наблюдаются нарушения функций ЖКТ в виде усиления перистальтики кишечника, отсутствия аппетита, тошноты, иногда может наблюдаться клиника кишечной непроходимости. Функциональные нарушения почек выражаются в снижении способности концентрирования мочи (гипостенурия), полиурии, никтурии.

20.3. Нарушение гомеостаза кальция.

Концентрация кальция в крови, межклеточной жидкости и клетке поддерживается на строго определенном уровне, поскольку биологическое значение кальция в организме жизненно важно. Главными функциями кальция являются:

1) играет роль внутриклеточного мессенджера в процессе передачи нейрогуморальныхо влияний;

3) под влиянием специфических стимулов опосредует высвобождение гормонов и нервных медиаторов из мест запасания;

4) сопряжение процессов возбуждения и сокращения миоцитов;

5) участие в процессе свертывания крови;

6) поддержание физиологического состояния костной ткани и зубов.

Кальций играет ключевую роль в процессе активации возбудимых клеток. Клеточная возбудимость во многом зависит от активности потенциал зависимых натриевых каналов. Существует обратно пропорциональная зависимость между концентрацией внеклеточного кальция, активностью натриевых насосов и возбудимостью клетки: повышенная концентрация кальция во внеклеточной жидкости увеличивает градиент концентрации вне- и внутриклеточного натрия, повышает величину потенциала покоя и уменьшает возбудимость клетки. Пониженная концентрация кальция вызывает противоположные эффекты – снижает градиент концентрации натрия, снижает величину потенциала покоя и повышает возбудимость клетки. Кальций также является внутриклеточным посредником; он взаимодействует с специфическими белками (кальмодулином, протеинкиназой С), обеспечивает деятельность медленных кальциевых каналов в сердечной мышце.

Электромеханическое сопряжение возбуждения и сокращения миоцитов осуществляется путем распространения потенциала действия через мембраны поперечной системы (Т-системы) к системе продольных трубочек (саркоплазматический ретикулум, СПР) и высвобождения кальция из терминальных цистерн в гиалоплазму. Кальций, совместно с кальмодулином, вызывает сокращение миофибрилл. Реполяризация клетки ведет к активному обратному захвату кальция СПР, уменьшению концентрации кальция в гиалоплазме; реактивируется система «тропонин-тропомиозин», которая ингибирует взаимодействие между актином и миозином и, таким образом, происходит расслабление миоцита.

Внутриклеточный ионизированный кальций активирует множество клеточных ферментов (аденилатциклаза, гуанилатциклаза, актомиозин, АТФ-аза, протеинкиназы, эндонуклеазы и др.). Физиологическим эквивалентом этих процессов служит интенсивность множества клеточных функций – секреции, митоза, моторики, сокращения, метаболических процессов. В синапсе кальций обеспечивает сопряжение процессов

возбуждения и высвобождение квантов медиаторов из пузырьков нервного окончания в синаптическую щель. Была доказана зависимость между увеличением проницаемости каналов для кальция и высвобождением медиатора: для высвобождения каждого кванта медиатора необходимо 4 иона кальция. Ионы магния в этом случае конкурируют с ионами кальция, замещая их на рецепторных участках пресинаптической мембраны. Инактивация или устранение ионов кальция блокирует выделение медиатора.

Как уже указывалось, важное биологическое значение кальция требует строгого регулирования его гомеостаза. Общее содержание кальция в организме составляет приблизительно 2 кг. Около 90% кальция находится в костной ткани, которая имеет коллагеново-белковую структуру с отложением в ней фосфатов, кальция и других минералов. Данная структура получила название гидроксиапатита. Концентрация кальция в плазме крови в норме равна 5мэкв/л, или 2,5 ммоль/л (1мэкв Ca^{+2} составляет 10 мг). В плазме кальций находится в трех основных формах: ионизированной, биологически активной, обеспечивающий дуятельность нервных и мышечных клеток (около 45%), в комплексе с анионами цитрата и фосфатами (15%) и в соединении с плазматическими белками (40%). Регулирование гомеостаза кальция и поддержание его содержания в крови осуществляется посредством модулирования процессов в костной ткани (отложение или резорбция кальция), в ЖКТ (абсорбция в кровь) и почками (реабсорбция и секреция).

Абсорбция кальция происходит, в основном, в проксимальной части тонкого кишечника в виде фосфатов моновалентных кислот и, в значительной степени, зависит как от присутствия жиров и жирных кислот, которые уменьшают абсорбцию кальция и витамина D, так и от присутствия в кишечнике 1,25-(OH)2D_3, который способствует этому процессу. Важную роль играет система активного транспорта кальция из просвета кишечника в кровь. Этот механизм стимулируется паратгормоном, который в свою очередь активирует витамин D. Последний стимулирует пируваткарбоксилазу, способствующую превращению пирувата в лимонную кислоту, обеспечивая, тем самым, слабокислую реакцию среды, оптимальную для реабсорбции Ca^{+2}. Кроме того, витамин D задерживает накопление кальция митохондриями и усиливает выход его из этих органелл.

В костной ткани постоянно происходят процессы деструкции и восстановления (обновления), которые в норме уравновешены, что обеспечивает поддержание гомеостаза кальция во внеклеточной жидкости. Этот процесс регулируется паратгормоном, секретирующимся паращитовидными железами и кальцитонином, продуцируемым, в основном, С-клетками щитовидной железы. Паратгормон стимулирует процесс резорбции костной ткани путем активации остеокластов, которые посредством синтеза лизосомальных гидролаз деструктивно воздействуют на органическую матрицу кости. Потеря Са костной тканью усиливается также при недостатке эстрогенов у женщин и андрогенов у мужчин. Тиреокальцитонин проявляет кальциопектическое действие, способствуя фиксации кальция в скелете. Подобное действие оказывают также паротин, секретируемый слюнными железами, глюкагон и гастрин.

Почки регулируют гомеостаз кальция в крови путем модулирования его реабсорбции в канальцах. На уровне проксимальных канальцев из первичной мочи реабсорбируется около 60% кальция, остальное его количество – в восходящей части петли

Генле, дистальных канальцах и собирательных трубочках. В целом, в норме, из первичного ультрафильтрата реабсорбируется до 97-99% кальция.

Большое значение имеет и то, что на реабсорбцию кальция оказывает влияние натрий, поскольку транспорт этих катионов в проксимальных канальцах является совместным; соответственно и потребление соли с пищей может увеличить или уменьшить экскрецию кальция.

Кортизол отрицательно влияет на баланс кальция - путем ингибирования абсорбции в кишечнике и увеличения выделения почками. Соматотропин также повышает элиминацию кальция с мочой, но, в тоже время, усиливает абсорбцию его в кишечнике, что, в итоге, способствует поддержанию гомеостаза кальция. Гипертиреоидизм приводит к кальцийурии, снижению массы костей скелета и выраженной гиперкальциемии.

Одним из важных факторов, влияющих на гомеостаз кальция, является состояние КЩС: алкалоз приводит к повышению связывания катиона с белками плазмы крови (белки при этом приобретают свойства анионов), а ацидоз вызывает обратный эффект. При накоплении в крови органических кислот происходит образование растворимых солей и высвобождение кальция из костей.

Гиперкальциемия представляет собой увеличение концентрации кальция в плазме крови более 5,3 мэкв\л (или 2,5 ммоль\л). Гиперкальциемия может быть первичной и вторичной.

Первичной (идиопатической) гиперкальциемей обозначается наследственная патология, которая проявляется у детей в виде полиурии, гипостенурии, анорексии, рвоты, мышечной слабости, задержке физического развития. Прогноз для жизни неблагоприятен.

Этиология. Причинами вторичной гиперкальциемии служат:

1) повышенное поступление кальция в организм (включая лекарственные препараты, содерщащие этот катион);

2) интенсивное разрушение (деструкция) костной ткани в случае метастазирования злокачественных опухолей (лейкозы, саркоидоз);

3) повышенная секреция паратгормона (гормоносекретирующие опухоли паращитовидных желез);

4) гипервитаминоз D;

5) гипертиреоз;

6) негазовый ацидоз;

7) повышенная продукция глюкокортикоидов (синдром Иценко-Кушинга);

8) длительный постельный режим.

Патогенез. Наиболее важные патогенетические механизмы гиперкальциемии реализуются в ходе нарушенного метаболизма этого элемента и выражаются в следующем:

1) повышенной резорбцией костной ткани;

2) усилением кишечной реабсорбции кальция;

3) снижением почечной экскреции кальция.

При гиперпаратиреозе (и гипервитаминозе D) усиливается процесс дифференцировки остеобластов в остеокласты, ингибируется обратный процесс – дифференциация остеокластов в остеобласты, снижается активность последних. Вследствие этого, костная ткань теряет кальций. Развивается фиброзная остеодистрофия: кости

становятся мягкими, костная ткань становится фиброзной. В это же время в плазме крови снижается концентрация неорганического фосфора. Усиливается всасывание кальция в кишечнике и его реабсорбция в почках. Все это приводит к образованию и осаждению солей кальция - фосфатов и карбонатов - в мочевых путях с последующим образованием конкрементов.

Сходная картина наблюдается и при снижении синтеза кальцитонина парафолликулярными клетками щитовидной железы.

Глюкокортикоиды оказывают множественные эффекты на метаболизм кальция: вызывают вторичный гиперпаратиреоз с увеличением числа остеокластов и усилением резорбции костной ткани (с развитием остеопороза); повышают чувствительность тканей к паратгормону. Кроме того, они ингибируют фосфодиэстеразу в скелетных мышцах (увеличивая таким образом уровень ц-АМФ), модулируют число рецепторов к витамину D, ингибируют всасывание кальция в кишечнике, усиливают экскрецию кальция с мочой.

В настоящее время известны «факторы активации остеокластов» (*osteoclast activating factors, OAF*), выделенные из культуры активированных лейкоцитов у пациентов с миеломой и лимфомой. Эти факторы представляют собой белки с малой молекулярной массой (сходные с интерлейкинами). Эти медиаторы совместно с простагландинами влияют на резорбцию кости в случае метастазов опухолей или воспалительных процессов в костях скелета. Эффект *OAF*, в отличие от паратгормона, блокируется глюкокортикоидами.

При ацидозе развивается относительная гиперкальциемия, т.к. кальций переходит из неактивной формы (связанной с белками) в ионизированную (активную) форму. Этот механизм ориентирован на компенсацию нарушений КЩС и, особенно, на связывание избытка ионов водорода белковой буферной системой крови.

Проявления. При гиперкальциемии развиваются следующие клинические синдромы:

1) гастро-интестинальный: отсутствие аппетита, тошнота, рвота, запоры, снижение веса;

2) почечный: полиурия, жажда (полидипсия),нефрокальциноз;

3) сердечно-сосудистый: повышение АД, запаздывание реполяризации желудочков, изменения интервала S – T, уменьшение амплитуды зубца P;

4) нейро-мышечный: миастения, парезы, параличи, миопатии;

5) в костях скелета происходит резорбция минералов с потерей костной массы.

Гипокальциемия представляет собой снижение концентрации кальция в крови менее 4,5 мэкв\л (или 2,3 ммоль\л).

Этиология. Причины гипокальциемии:

1) повышение потребления щавелевой кислоты с продуктами питания;

2) гипофункция паращитовидных желез, включая псевдогипопаратиреоидизм или нефропатию Фанкони (наследственное заболевание, характеризующееся ареактивностью почечных канальцев к действию паратгормона);

3) поражение почечных канальцев (почечная недостаточность);

4) наследственно обусловленное снижение чувствительности костной ткани к паратгормону (остеосклероз Альбертца-Шенберга);

5) повреждение или удаление паращитовидных желез;

6) гиперсекреция кальцитонина (например, при опухолях щитовидной железы);

7) алкалоз;

8) период роста и развития у детей;

9) беременность.

В редких случаях гипокальциемия может развиваться при остром панкреатите и при снижении концентрации магния в крови (гипомагниемия).

Патогенез. В патогенезе гипокальциемии можно выделить следующие главные механизмы:

1) снижение интенсивности резорбции костной ткани (и, соответственно, повышенная фиксации кальция компонентами скелета);

2) снижение всасывания кальция в тонком кишечнике;

3) повышение экскреции кальция почками.

Нарушение абсорбции кальция и витамина D происходит при гипосекреции желчи, поносах, дистрофических и атрофических изменениях слизистой тонкого кишечника, постгастрэктомическом синдроме, при билиарном циррозе печени. При заболеваниях печени происходит нарушение образования витамина D и перехода его в активную форму. Нарушение этого процесса также наблюдается при дефиците фермента 1-альфа-гидроксилазы в почках. Сниженная абсорбция кальция может наблюдаться и в случае избыточного алиментарного потребления фосфатов и при гиперфосфатемии. Механизм данного эффекта недостаточно изучен; предполагается, что в этом случае фосфат кальция $Ca_3(PO4)_2$ депонируется в костях и мягких тканях.

При остром панкреатите с некрозом клеток поджелудочной железы гипокальцемия обусловлена как осаждением соединений кальция во внутренних органах, так и ингибированием секреции паратгормона.

Гипокальциемия приводит к расстройству нейро-мышечной передачи - увеличивается проницаемость клеточной мембраны для натрия, нарушается нормальный электрохимический потенциал, повышается возбудимость нервных клеток, могут наблюдаться спонтанные мышечные сокращения; облегчается также проведение возбуждения в рефлекторной дуге.

Проявления. Нарушение деятельности нервной системы способствует возникновению клонико-тонических судорог – тетания скелетных мышц, пилороспазм, ларингоспазм. Отмечаются нарушения функций пищевода и кишечника, рвота, спазм коронарных артерий, проявляющийся приступами стенокардии, что может вызывать остановку сердца (кардиотетания). Судороги охватывают также мышцы лица, развивается тризм жевательных мышц («сардоническая улыбка»). В тяжелых случаях наступает смерть из-за остановки дыхания. При экспериментальном моделировании на животном сублетальной гипокальциемии наблюдается острое расширение сердца, значительные изменения активности клеточных ферментов, повышение проницаемости мембран для них, нарушение свертывания крови.

При усиленном потоке ионов кальция в клетку активируются актин и миозин, усиливается распад АТФ и высвобождение энергии, необходимой для мышечного сокращения. Трансфузия цитратной крови способствует образованию комплексов с кальцием плазмы крови. Алкалоз снижает степень ионизации кальция, что также снижает концентрацию активной формы иона в плазме.

Недостаток ионов кальция в организме ведет к уменьшению секреции гипофи-

зарных тропинов, катехоламинов мозгового вещества надпочечников и инсулина. Это может вызвать обострение инсулинозависимого диабета и состояние диабетической комы. В процессе старения организма дефицит кальция приводит к развитию катаракты, алопеции, трофических изменений кожных покровов, зубов и костей.

Алкоголь, присутствующий в крови, способствует соединению Са с транспортными белками, и, таким образом, снижается содержание активного, ионизированного Са. Это ухудшает проявления гипокальциемии у больных.

Особенно опасна гипокальциемия у детей (при рахите). В этих случаях наблюдается спазмофилия – периодические мышечные сокращения при повышении температуры окружающей среды и при действии других раздражителей. Часто выявляются бледность кожных покровов, цианоз, регистрируются экстрасистолы. В таких случаях ларингоспазм может вызвать асфиксию и смерть.

20.4. Нарушение гомеостаза магния.

По своим биологическим эффектам магний является антагонистом кальция. В норме половина от всего содержащегося в организме магния находится в костной ткани, 1-2% циркулирует во внеклеточной жидкости (включая плазму крови). Содержание магния в сыворотке крови составляет 2 мэкв\л (1 мэкв магния равен 12 мг). В отличие от кальция, магний - внутриклеточный элемент: его содержание во внутриклеточной жидкости равно примерно 26 мэкв\л. В эритроцитах содержится в 2 раза больше магния, чем в плазме крови. Из всего магния плазмы в ионизированной форме находится приблизительно 55%, в комплексе с белками - 30%, в комплексе с липидами и нуклеотидами (в особенности с АТФ и АДФ)- 10-15%.

Источник магния – пища богатая белками. Всего в организме находится около 20 г магния. Суточная потребность составляет около 10 мг\кг массы тела. Магний абсорбируется в дистальных сегментах тонкого кишечника, поэтому у больных, которые теряют в большом количестве кишечный сок, развивается дефицит магния. Около 60% магния выделяется с мочой, остальное его количество - с фекальными массами.

Биологическое значение магния состоит в активации многих ферментов (гексокиназы, фруктокиназы, фосфоглюкомутазы, щелочной фосфатазы, лейцинаминопептитазы и др.). Ионы магния участвуют в активации АТФ-азы митохондрий (Mg^{2+}-АТФ-аза), необходимой для осуществления гидролиза АТФ с образованием АДФ. Важную роль магний играет и в активации Na,K-АТФ-азы, которая обеспечивает функционирование мембранных насосов. Соли магния оказывают спазмолитическое и гипотензивное, антиаритмическое действие, обладают угнетающим эффектом на ЦНС, потенцируют действие морфина.

Гипермагниемия представляет собой увеличение концентрации магния в крови свыше 2,0 мэкв\л (1,1 ммоль\л). Наблюдается, обычно, при почечной патологии, связанной со снижением выделения и задержкой магния в крови (острая и хроническая почечная недостаточность), при гипотиреозе, диабетическом ацидозе. Увеличение содержания магния в крови производит седативный эффект (иногда наркотический), может вызвать угнетение дыхательного центра. При гипермагниемии нарушается проводимость импульсов из синоатриального узла к предсердиям и от предсердий к

желудочкам, снижается активность симпатической нервной системы (этот эффект ионов магния противоположен таковому кальция). В некоторых случаях гипермагниемия является следствием гиперпаратиреоидизма или гиперальдостеронизма со стимуляцией реабсорбции магния в почках.

Гипомагниемия - это снижение концентрации магния в крови менее 2,0 мэкв\л (0,7 ммоль\л). Поскольку магний присутствует практически во всех пищевых продуктах, снижение поступления магния в организм или полное его отсутствие в пище не наблюдается. При нарушении пищеварения и всасывания жиров в кишечнике (примерно в 30% случаев) развивается гипомагниемия. Магний может образовывать нерастворимые соли (мыла) в кишечнике, которые выделяются с фекальными массами.

Необходимо упомянуть, что все пищеварительные секреты богаты магнием (желудочный сок, сок поджелудочной железы, желчь). По этой причине продолжительные поносы с потерей кишечного содержимого, приводят к гипомагниемии. При уменьшении содержания магния в организме происходит перераспределение его путем мобилизации катионов из клеток и костной ткани. Ионы магния быстро покидают внеклеточный сектор, что способствует понижению уровня магния в сыворотке крови. Подобная ситуация наблюдается при лечении диабетической (кетоацидотической) комы инсулином.

В случае хирургической экстирпации паращитовидных желез (аденома или злокачественное новообразование), концентрация магния в крови, также как и кальция, снижается вследствие быстрой реминерализации костей. При хроническом алкоголизме гипомагниемия зависит как от потери магния почечным и внепочечным путем, так и от перераспределения его в различных секторах организма.

Повышенные потери кальция с мочой непременно приводят к увеличению экскреции магния. В этом случае кальций конкурирует с магнием за реабсорбцию в проксимальных канальцах и петле Генле. Подобный механизм имеет место и при злокачественных опухолях, саркоидозе, гиперпаратиреоидизме, лечении витамином D. Гипомагниемия также может возникнуть в случае длительного применения диуретиков, которые нарушают реабсорбцию магния в петле Генле. Инфузионная терапия усиливает почечную циркуляцию, увеличивает скорость прохождения ультрафильтрата через канальцы, и, как следствие, реабсорбция магния понижается.

Проявления и последствия гипомагниемии в значительной мере определяются активностью Mg^{2+} - Na,K-АТФ-азы и заключаются в следующем:

1) в истощении клеточных резервов калия;

1) в нарушении функции почек по сбережению калия (с развитием гипокалиемии);

2) в нарушении возбудимости желудочков с повышением их чувствительности к препаратам наперстянки.

Основными клиническими симптомами гипомагниемии являются отсутствие аппетита, тошнота, рвота, нарушение функций ЦНС. Эти проявления сочетаются с симптомами гипокальциемии (тетания, изменения ЭКГ) и гипокалиемии (сердечные аритмии).

20.5. Нарушение гомеостаза фосфатов.

Гомеостатическая регуляция баланса фосфатов в организме включает несколько этапов. Нормальное содержание фосфатов в плазме крови составляет 0,94-1,44 ммоль\л..Из этого количества фосфатов около 5-10% связаны с белками, остальные 90-95% фильтрируются через почечные клубочки. В норме около 75% из профильтровавшихся фосфатов реабсорбируются в проксимальных канальцах (путем котранспорта с натрием). Количественные вариации поступающих в организм с пищей фосфатов изменяют их почечную реабсорбцию; иными словами, пища, бедная фосфатами, способствует возрастанию их реабсорбции и наоборот.

Гомеостатическое регулирование уровня фосфатов в плазме осуществляется паратгормоном и витамином D. Паратгормон усиливает всасывание фосфатов в кишечнике и резорбцию из костей, но уменьшает реабсорбцию их в почках. Механизм ингибирующего действия паратгормона на реабсорбцию фосфатов в проксимальных канальцах состоит в активации аденилатциклазы с образованием ц-АМФ. Витамин D стимулирует как кишечную абсорбцию фосфатов, так и реабсорбцию их в почках. Эстрогены и пролактин, путем стимулирования образования витамина D в почках, влияют на реабсорбцию фосфатов и кальция из кишечника во время беременности. Инсулин увеличивает, а глюкагон понижает почечную реабсорбцию фосфатов; кальцитонин, в свою очередь, ингибирует канальцевую реабсорбцию фосфатов и усиливает выделение их с мочой.

Гиперфосфатемия представляет собой увеличение концентрации фосфатов в плазме крови свыше 1,4 ммоль\л. Главными причинами являются следующие:

1) повышенное поступление фосфатов с пищей;
2) увеличение всасывания их в кишечнике, например, при гипервитаминозе D;
3) деструкция костной ткани;
4) разрушение соматических клеток (например, в результате химиотерапии лимфом);
5) массивный гемолиз эритроцитов;
6) гипопаратиреодизм;
7) почечная недостаточность;
8) избыток соматотропного гормона (акромегалия);
9) ацидоз.

Патогенез. Ведущим патогенетическим механизмом является установление положительного баланса фосфатов путем повышенного их поступления в организм, недостаточного выделения либо перемещения электролитов в различных секторах. Острая массивная гиперфосфатемия может возникнуть в случае внутривенного введения препаратов, содержащих соли фосфорной кислоты. При этом развивается и гипокальцемия с вторичной тетанией, вплоть до летального исхода. При ацидозе происходит выход фосфатов из клетки в плазму, что компенсируется выделением фосфатов с мочой (вследствие закисления канальцевого фильтрата).

Иногда гиперфосфатемия обнаруживается при диабетическом кетоацидозе. При хронической почечной недостаточности значительно снижается почечная экскреция кислых фосфатов (однозамещенных), особенно при снижении скорости клубочковой фильтрации до 25 мл\мин. Задержка фосфатов в крови наблюдается и при острой

почечной недостаточности (гиперфосфатемия в таких случаях может достигать уровня 2,5 ммоль\л).

Гипопаратиреоидизм значительно снижает экскрецию фосфатов с мочой из-за устранения ингибирующего эффекта паратгормона на их почечную реабсорбцию. Избыток гормона роста стимулирует абсорбцию фосфатов в кишечнике и реабсорбцию их в почках.

Проявления гиперфосфатемии. Гиперфосфатемия неизбежно сочетается с гипокальциемией, при этом возможно развитие тетании, кальцификации почек. Вторично ингибируется синтез витамина D в почках.

Гипофосфатемия обозначается как снижение уровня фосфатов в сыворотке крови менее 0,8 ммоль\л. Гипофосфатемия может развиваться при следующих состояниях:

1) недостаточном поступлении фосфатов с пищей (мальнутриция);
2) нарушение их абсорбции в кишечнике;
3) в процессе лечения рахита витамином D;
4) гиперпаратиреоидизме;
5) лечении сахарного диабета инсулином;
6) газовом алкалозе;
7) тяжелых поносах;
8) наследственном дефекте канальцевой реабсорбции (синдром Фанкони).

Патогенез. Патогенетические механизмы гипофосфатемии представлены как отклонениями ионного баланса в целом, так и перераспределением электролитов в различных отделах организма. Так, при недостаточности витамина D в кишечнике образуются нерастворимые соединения, что снижает всасывание фосфатов. При лечении рахита витамином D уменьшение сывороточных фосфатов является результатом улучшения минерализации костей. После паратиреоидэктомии, в свою очередь, возрастает депонирование фосфатов и кальция в костях (после продолжительного периода, предшествующему гиперпаратиреоидизму). При кетоацидозе увеличивается почечная экскреция фосфатов из-за наличия в моче осмотически активных веществ (глюкоза, кетоновые тела). Кроме того, при лечении инсулином увеличивается поступление фосфатов в клетку. Все это способствует снижению уровня сывороточных фосфатов при сахарном диабете. Подобное наблюдается и при введении глюкозы. Дыхательный алкалоз, вызывая перемещение ионов бикарбоната в клетку, способствует активации фосфофруктокиназы, увеличивая тем самым интенсивность фосфорилирования глюкозы. Это приводит к снижению уровня фосфатов в сыворотке, а выделение их почками снижается практически до нуля. При синдроме Фанкони отмечается наследственный дефект канальцевой реабсорбции аминокислот, глюкозы, бикарбонатов, фосфатов с развитием тяжелой дегидратации организма и гипофосфатемического рахита, резистентного к терапии витамином D.

Основными *проявлениями* гипофосфатемии являются следующие:

1) неврологические нарушения (парестезии, параличи, судороги);
2) нарушения функций дыхательных мышц и миокарда;
3) остеомаляция (или тяжелый рахит);
4) гемолитическая анемия;
5) гиперкальциурия и гипокалиемия.

20.6. Нарушение гомеостаза хлора.

Ионы хлора вместе с ионами калия участвуют в формировании мембранного потенциала возбудимых клеток. Ионы хлора распределяются по обеим сторонам клеточной мембраны противоположно калию. Потенциал, рассчитанный по уравнению Нернста для данного распределения хлора, равен потенциалу калия. Это означает, что в клетках с повышенной проницаемостью для хлора (например, мышечных) ионы калия и хлора практически в одинаковой мере участвуют в создании потенциала покоя. Корреляция между концентрацией внутри- и внеклеточных ионов хлора может регулироваться уровнем мембранного потенциала, что не характерно для ионов калия. При дефиците кислорода и/или энергии распределение ионов изменяется, снижается потенциал покоя, общая концентрация анионов в клетке снижается (главным образом хлора), в клетку входит вода и происходит набухание клеток; затем падает внутриклеточное содержание калия, и потенциал покоя также продолжает снижаться, вплоть до смерти клетки.

Концентрация ионов хлора в плазме поддерживается такими гомеостатическими механизмами, как секреция соляной кислоты желудочными железами, секреция кишечного сока, почечная фильтрация и реабсорбция, интенсивность потоотделения. Париетальные клетки слизистой желудка секретируют соляную кислоту высокой концентрации. При обмене хлоридов в процессе желудочной секреции в плазму переносится бикарбонат. Затем ионы хлора желудочного сока быстро реабсорбируются из кишечника в кровь. В кишечнике, где секретируется сок с щелочной реакцией, богатый бикарбонатами, плазма пополняется ионами водорода (в составе соляной кислоты). Этот механизм имеет большое значение в регуляции КЩС.

Суточная потребность в хлоре составляет 215 ммоль\л. Нормальный уровень хлоридов в плазме крови составляет около 96-106 ммоль\л (1ммоль хлора равен 1 мэкв), в клетке – 2 мэк\л. Ежедневное выделение хлора с мочой - 8-16 гр. Эти показатели зависят от режима питания, состава внутренней среды организма, изменений КЩС, функций почек. Хлориды совместно с натрием играют важную роль в поддержании и регулировании осмолярности жидкостей организма. Ввиду того, что хлор (как и натрий, вода) имеет малую молекулярную массу и не связывается с белками, он свободно фильтруется в клубочках и затем реабсорбируется (около 99%); в норме хлор не секретируется в канальцах. Реабсорбция хлора осуществляется как пассивно (межклеточная диффузия), так и активно (трансклеточная диффузия). Необходимо отметить, что реабсорбция хлора прямо или косвенно связана с реабсорбцией натрия. Прохождение ионов хлора через люминальную мембрану создает высокую концентрацию хлора, что обеспечивает перемещение хлора по градиенту концентрации из клетки через базолатеральную мембрану. Специфические транспортеры люминальной мембраны выполняют в отношении хлора такую же роль, как и Na,K-АТФ-азные насосы - для натрия.

Минералокортикоиды (альдостерон, дезоксикортикостерон), уменьшая выделение натрия, не снижают одновременно потерю хлора. Подобным образом действуют и глюкокортикоиды Антагонисты альдостерона (альдактон) в меньшей степени ингиируют реабсорбцию натрия, чем хлора; натрий интенсивно выделяется с мочой в форме хлоридов и бикарбонатов, приводя к ощелачиванию мочи и закислению плазмы.

В плазме крови ионы хлора способны к обмену с ионами бикарбоната, которые выходят из эритроцитов при снижении pH крови. В эритроцитах образуется KCL, который способствует компенсации отклонений КЩС. Быстрый обмен ионов хлора и бикарбоната обеспечивается высокой проницаемостью мембраны эритроцитов для анионов.

Гиперхлоремия характеризуется увеличением концентрации хлоридов в плазме крови свыше 144 мэкв\л. Избыток хлоридов в организме возникает при:

1) повышенном потреблении с пищей хлорида натрия;
2) остром гломерулонефрите;
3) обтурации мочевыводящих путей;
4) хронической недостаточности кровообращения;
5) гипофизарной кахексии;
6) продолжительной гипервентиляции легких (газовый алкалоз).

Основными механизмами гиперхлоремии являются:

- снижение экскреции хлоридов или состояние, когда их поступление в организм превышает выделение, например, при почечной недостаточности – абсолютная гиперхлоремия;
- перераспределение ионов в организме в случае дегидратации (главным образом при гиперосмолярной дегидратации).

При газовом алкалозе из эритроцитов выходят в плазму ионы хлора, которые соединяются с натрием из бикарбонатов (с образованием двуокиси углерода). Это является одним из важных компенсаторных механизмов, при котором происходит уменьшение ощелачивания крови. Одновременно усиливается выделение бикарбонатов с мочой. В то же время, при негазовом ацидозе ионы водорода переносятся в клетку в обмен на ионы калия, а бикарбонаты плазмы частично замещаются ионами хлора. Это ведет к возрастанию осмотического давления внеклеточной жидкости, развивается внеклеточная гипергидратация.

Гипохлоремия представляет собой снижение уровня хлоридов плазмы крови менее 96 ммоль\л. Главными причинами являются:

1) бессолевая диета;
2) длительные поносы;
3) повторная рвота;
4) обильное потоотделение;
5) полиурия;
6) острая кишечная непроходимость;
7) острый панкреатит;
8) гипопаратиреоидизм.

Механизмы гипохлоремии и ее проявления во многом определяются сопутствующими нарушениями КЩС и изменениями водных секторов организма. При значительной потере содержимого желудка развивается гипохлоремический алкалоз, сочетающийся с гипокалиемией и развитием тяжелой дегидратации организма. Потеря значительного количества хлоридов с мочой способствует снижению осмолярности внеклеточной жидкости, развитию гипоосмолярной дегидратации.

21. НАРУШЕНИЕ ВОДНОГО ГОМЕОСТАЗА.

Суммарное содержание воды в организме взрослого человека составляет около 63% от массы тела; относительное же содержание воды в различных органах и тканях варьирует в широких пределах, в зависимости от массы тела и от массы конкретных органов.

В норме водный гомсостаз обеспечивается равновесием между потреблением и потерями воды. В условиях умеренного климата, питания и обычной формы одежды человек потребляет в сутки около 2,5 л воды. Половина из этого количества поступает в виде напитков, а остальное входит в состав пищевых продуктов; так называемая метаболическая вода образуется в процессе распада питательных веществ (окисление 100 г белков сопровождается освобождением 45 мл воды, 100 г углеводов – 55 мл, 100 г жиров – 107 мл). В среднем, обьем метаболической воды составляет около 300 мл.

Выделение воды из организма осуществляется через почки, кишечник, легкие и кожу. В среднем, суточная потеря воды составляет 1,4 л - с мочой, 100 мл - с фекальными массами и около 100 мл - в форме испарений с поверхности кожи и легочных альвеол. У детей выделение воды, в отличие от взрослых, осуществляется путем массивной потери жидкости через кожу и испарением с поверхности альвеол. Потери воды при дыхании у детей составляют 1,3 г/кг массы тела/час, в то время как у взрослых – 0,5 г/кг массы тела/час. Это объясняется тем, что у детей относительная поверхность тела больше, в то время как почки еще не столь функционально активны (низкая фильтрационная способность).

Таким образом, суточная циркуляция воды составляет в среднем около 3-4% от массы тела, в то время как у новорожденных эта величина значительно больше – около 10%.

Минимальные суточные потребности в воде у человека составляют около 1500 мл. Из этого количества примерно 500 мл воды необходимы для выведения остаточных продуктов обмена через почки и не менее 900 мл выделяется при потоотделении.

У новорожденных циркуляция воды более интенсивна, а водный баланс у них нарушается очень легко. Отмечено, что при полном прекращении поступления воды и питательных веществ в организм (абсолютное голодание) у взрослого человека возникает суточный дефицит воды в 700 мл. Это встречается из-за невосполнимых потерь воды, объем которых не может быть ниже границ, несовместимых с жизнью – потеря путем неощущаемого потоотделения, испарения с поверхности альвеол и минимального диуреза. Так, выведение осмотически активных веществ с мочой ограничено концентрационной способности почек, которая составляет около 1200-1400мосмоль\л. По этой причине непрерывно образующиеся метаболические шлаки могут быть выделены лишь с объемом мочи, не менее чем 500 мл в течение 24 часов; это составляет объем диуреза, совместимого с жизнью.

У взрослого человека с массой тела 70 кг мобильные резервы воды достигают 14 л (в то время как средняя суточная потребность составляет 2л), а ребенка с массой тела 7 кг – около 1,4 л (необходимость суточного потребления составляет 0,7л).

В совокупности жидкость, находящаяся в организме, может быть условно распределена по секторам или отделам. Различают два наиболее важных пространства, содержащих жидкость: внутри- и внеклеточный сектора. В свою очередь внеклеточная жидкость подразделяется на:

1) межклеточную, или интерстициальную жидкость; она составляет около 16% массы тела (или 3/4 л от всего объема воды в организме) и находится в непрерывном обмене с плазмой; в течение 24 часов она переходит из сосудов в ткани вместе с растворенными в ней веществами и в таком же количестве возвращается в сосудистое русло, в том числе, 2 л – через лимфатические сосуды;

2) внутрисосудистую жидкость, или жидкость плазмы крови (содержание клеток крови относится к внутриклеточной жидкости). На ее долю приходится 45% от массы тела, из которых чистая вода составляет 93% от обьема плазмы;

3) трансцеллюлярную жидкость - спинно-мозговая жидкость (СМЖ), слезная жидкость, пери- и эндолимфа и жидкости полостей тела и желудочно-кишечного тракта.

По форме связывания воды в организме различают 3 состояния:

1) свободная, или мобильная вода, которая составляет основу внутриклеточной жидкости, крови, лимфы и интерстициальной жидкости;

2) вода, ассоциированная в комплексе с гидрофильными коллоидами, которая связана в мицеллах, или размещается в межмицеллярном пространстве;

3) конституционная вода, которая входит в структуру молекул белков, липидов и углеводов; находится в составе внутри- и межклеточной жидкости, плазмы крови, лимфы, жидкостей протоков желез и желудочно-кишечного тракта.

Клеточные жидкости содержат преимущественно ионы калия, магния, фосфатов, внеклеточные – ионы натрия, хлора, кальция, бикарбоната.

Жидкости водных секторов находятся в постоянной циркуляции, поэтому их перемещение образует динамическое равновесие. Транссекторальная циркуляция воды подчиняется определенным закономерностям:

1) водная транслокация между секторами является преимущественно пассивным процессом, который осуществляется путем фильтрации и осмоса (в меньшем объеме путем трансклеточной пенетрации – пиноцитоза и экзоцитоза), в то время как циркуляция электролитов (особенно между вне- и внутриклеточными секторами) зависит от их активного транспорта через клеточные мембраны (каналы и ионные насосы) и, в меньшей степени, от их пассивной диффузии;

2) циркуляция жидкости и веществ из внутрисосудистого в интерстициальное пространство и в противоположном направлении происходит через полупроницаемую базальную мембрану капилляра и определяется разницей между гидростатическим и коллоидно-осмотическим давлением крови в капиллярах и интерстициальной жидкости;

3) циркуляция воды и растворенных в ней веществ между интерстициальным пространством и внутриклеточным сектором осуществляется через клеточную мембрану, которая обладает селективной проницаемостью зависящей от деятельности ионных насосов.

21.1. Изменения объёма внутри- и внеклеточной жидкости

Все нарушения водного баланса определяются термином «дисгидрии». Увеличение общего объема воды в организме называется гипергидратацией, а уменьшение – гипо- или дегидратацией. В зависимости от концентрации электролитов в жидкостях организма (и соответственно их осмолярности), как гипергидратация, так и гипогидратация подразделяются на следующие патогенетические варианты:

1) с сохранением нормальной осмолярности жидкостей организма (изотоническая, или изоосмолярная гипергидратация и дегидратация);

2) с уменьшением осмолярности жидкостей (гипотоническая, или гипоосмолярная гипергидратация и дегидратация);

3) с увеличением осмолярности жидкостей (гипертоническая, или гиперосмолярная гипергидратация и дегидратация).

Благодаря постоянному обмену жидкостей между различными секторами организма, любая дисгидрия (вне зависимости от сектора, который изначально был вовлечен в процесс) затрагивает, в конечном счете, все жидкостные компартменты (межклеточный, интерстициальный, внутрисосудистый) и только в познавательных целях дисгидрии могут разграничиваться по названным секторам. Нарушения водного баланса в отдельных компартментах могут быть только временными и, в этом случае, обычно продолжаются до тех пор, пока не произойдет уравновешивание с другими секторами. Также возможны комбинации дисгидрий, например, внеклеточная гиперосмолярная гипергидратация в сочетании с внутриклеточной гиперосмолярной дегидратацией.

21.1.1. Гипергидратация

По локализации все виды гипергидратации подразделяются на местные (отеки) и общие. В последующем изложении будут рассматриваться только общие варианты гипергидратации.

Изосмолярная гипергидратация. Наиболее частыми причинами увеличения содержания жидкости при сохранении ее осмотического давления являются случаи избыточного поступления или задержки в организме изоосмолярных жидкостей. Это встречается в следующих случаях:

1) при инфузии больших количеств изотонических растворов (в эксперименте или у больных в послеоперационном периоде);

2) при задержке жидкостей в организме (патология сердечно-сосудистой системы или почек);

3) при неадекватной коррекции водно-электролитных нарушений (например, избыточное вливание изотонических растворов).

Изотоническая гипергидратация не сопровождается перераспределением жидкости между внутри- и внеклеточным секторами организма, поскольку их осмолярность не изменена. При этом увеличение объема воды в организме происходит за счет внеклеточной жидкости (интерстициальный и внутрисосудистый сектора), в то время как объем внутриклеточной жидкости не изменяется.

Изосмолярная гипергидратация проявляется увеличением объема циркулирующей крови вследствие увеличения объема плазмы (олигоцитемическая гиперволемия, гемодилюция), повышением системного артериального давления, увеличением венозного возврата к сердцу, тахикардией. В результате гемодилюции снижается гематокрит и концентрация плазменных белков, преимущественно альбуминов (относительная гипопротеинемия, гипоонкия). Характерно появление периферических отеков, накопление жидкости в полостях тела (гидроторакс, гидроперикард, асцит), возможно развитие острого отека легкого. Патогенез отеков и водянки базируется на повышении гидростатического давления крови и гипоонкии, усилении фильтрации в обменных сосудах.

Гипоосмолярная гипергидратация представляет собой чрезмерное накопление воды без пропорционального увеличения электролитов. Осмолярность жидких сред при этом понижается (менее 300 мОсм/л). Подобное состояние в некоторых случаях обозначется как «водная интоксикация».

Причины гипоосмолярной гипергидратации:

1) чрезмерное потребление пресной питевой воды, не содержащей солей (например, с целью восполнения жидкостных потерь при рвоте);

2) избыточная секреция антидиуретического гормона (АДГ) с интенсификацией канальцевой реабсобции и задержкой воды в организме (например, при наследственной гиперсекреции АДГ – синдром Пархона);

3) инфузия значительных количеств изотонического (5%) раствора глюкозы, которая быстро усваивается клетками и трансформируется в гликоген; вводимые растворы при этом становятся гипоосмолярными;

4) заболевания почек, сопровождающиеся олиго- или анурией;

5) послеоперационное состояние с прекращением диуреза;

6) чрезмерное использование бессолевых растворов для лечения эксикозов (например, при диспепсиях у грудных детей);

7) клизмы или кишечные орошения большим количеством воды.

Главным патогенетическим механизмом гипоосмолярной гипергидратации является увеличение объема внеклеточной жидкости в сочетании с понижением ее осмотического давления. Это приводит к нарушению осмотического равновесия между внутри- и внеклеточным секторами организма. Процессу сопутствуют гиперволемия и гипоосмолярность внутрисосудистой жидкости, что обусловлтвает перемещение воды из сосудистого русла в интерстициальное пространство с разведением интерстициальной жидкости. В свою очередь, дилюция и гипоосмолярность интерстиция приводят к поступлению воды в клетки. Как следствие, возрастает объем водного внутриклеточного сектора, что сопровождается клеточным отеком и набуханием клеток. Описанные сдвиги происходят, в основном, за счет увеличения объема мобильной клеточной воды. Отмечено, что изменения объема внутриклеточного сектора организма развиваются медленнее и позднее по сравнению с таковыми объема внеклеточной жидкости (особенно плазмы крови). В норме, в подобных случаях компенсаторно возрастает т.н. водный диурез. Если эксреторная функция почек нарушена (например, в случае почечной недостаточности или чрезмерной секреции АДГ), потребление воды увеличивает объем гипотонической жидкости в обоих секторах. Клеточная гипергидратация может спровоцировать повреждения клеточной мембраны, и, в итоге, осмотический цитолиз.

Проявления гипоосмолярной гипергидратации сводятся к чрезмерному накоплению воды во внеклеточном пространстве, параллельно с гемодилюцией увеличивается объем циркулирующей крови - олигоцитемическая гиперволемия. Осмотические повреждения клеток касаются в первую очередь эритроцитов: отмечается гемолиз, гемоглобинемия и гемоглобинурия, что, в свою очередь, приводит к повреждению почечных канальцев и снижению диуреза. В плазме снижается содержание натрия – гипонатриемия; также устанавливается относительная гипопротеинемия, снижается коллоидно-осмотическое давление крови. Это способствует увеличению фильтрации жидкости в микроциркуляторном русле с образованием отеков. Отек мозга и интенси-

фикация ликворогенеза приводят к повышению внутричерепного давления, проявляющемуся головной болью, тошнотой, рвотой, нарушениями сознания (сопор, коматозное состояние).

Гиперосмолярная гипергидратация представляет собой форму гипергидратации, характеризующуюся повышением осмолярности жидкостей организма свыше 330 мОсм/л и, как правило, сопровождающуюся положительным балансом натрия и гипернатриемией.

Причины гиперосмолярной гипергидратации:

1) введение больших количеств гипертонических солевых растворов (например, бикарбонатов);

2) вынужденное потребление морской воды в экстремальных ситуациях;

3) задержка натрия в организме, например, при первичном (синдром Конна) или вторичном гиперальдостеронизме.

Главными патогенетическими механизмами гиперосмолярной гипергидратации являются следующие: а) увеличение объема внеклеточной жидкости (гиперволемия) в сочетании с возрастанием объема интерстициальной жидкости; б) повышение содержания натрия в организме (гипернатриемия), способствующее повышению осмотического давления внеклеточных жидкостей (внутрисосудистой и интерстициальной). Гиперосмолярность внеклеточной жидкости приводит к выходу воды из клетки (по осмотическому градиенту) с развитием клеточной дегидратации (эксикоза).

Проявления гиперосмолярной гипергидратации определяются наличием гиперволемии, гипернатриемии, гиперосмолярности с чувством жажды и полидипсией, клеточной дегидратацией. Нарушаются функции сердечно-сосудистой системы и ЦНС (состояния возбуждения, тревоги, в тяжелых случаях – кома).

21.1.2. Дегидратация

Уменьшение общего объема воды в организме определяется как гипо- или дегидратация. Дегидратация представляет собой отрицательный водный баланс, который устанавливается при сниженном поступлении воды в организм, или в случаях, когда потери воды превышают ее поступление. При этом происходит уменьшение объема как внутриклеточного, так и внеклеточного водных секторов. Как и гипергидратация, дегидратация может быть изо-, гипо- или гиперосмолярной.

В зависимости от этиологии и патогенеза различают следующие варианты дегидратации:

1) с абсолютным дефицитом воды в организме (т.н. «водное голодание»); в этом случае в результате уменьшения объема воды при сохранении растворенных в ней веществ, а также из-за накопления продуктов метаболизма развивается *гиперосмолярная* дегидратация;

2) с дефицитом в организме минеральных солей (как следствие одновременной потери воды и электролитов), при недостаточном восполнении дефицита жидкостей пресной водой либо гипотоническими раствоаами.;

3) в случае пропорционального дефицита как воды, так и электролитов (при одновременной потере воды и растворенных в ней веществ) – *изоосмолярная* дегидратация.

Так как электролиты являются важными компонентами буферных систем, любая

форма дисгидрий сочетается с различными видами нарушений кислотно-щелочного состояния в следующих сочетаниях:

1) дегидратация с ацидозом (в случае потери бикарбонатов с панкреатическим соком, желчью, с кишечным содержимым при поносах);

2) дегидратация с алкалозом (при потере ионов водорода с желудочным соком при рвоте);

3) дегидратация без изменения pH жидких сред организма (например, при сниженном поступлении воды в организм).

Изоосмолярная дегидратация – характеризуется эквивалентными потерями воды и солей; встречается чаще всего при потере изоосмолярных соков желудочно-кишечного тракта (диаррея). В этих случаях устанавливается пропорциональный дефицит воды и солей. Главный патогенетический механизм состоит в снижении объема внеклеточной жидкости – изоосмолярная гиповолемия с относительной полицитемией (гемоконцентрация) и уменьшением объема интерстициальной жидкости, без перемещения жидкости в направлении «клетка – интерстиций».

Этиология. Причинами изоосмолярной дегидратации являются факторы, которые вызывают потерю изоосмолярной жидкости (пропорциональные потери воды и солей):

1) стеноз пилорического сфинктера с секвестрацией содержимого желудка;

2) высокая кишечная непроходимость с накоплением кишечного содержимого в проксимальных отделах кишечника;

3) понос с потерей изоосмолярного кишечного сока (бактериальная дизентерия, холера, энтероколиты);

4) плазморрагии при множественных механических травмах, массивных ожогах.

Патогенез. При быстро развивающейся изоосмолярной дегидратации, потери воды происходят преимущественно за счет интерстициального и внутрисосудистого сектора (плазма крови). Например, при профузных поносах, сопровождающихся потерей большого количества кишечного содержимого (холера, острая бактериальная дизентерия), так же, как при высокой кишечной непроходимости, теряется эквивалентное количество солей и воды. Впоследствии устанавливается полицитемическая гиповолемия с увеличением гематокрита и вязкости крови, повышением периферического сопротивления в микроциркуляторном русле, что неблагоприятно сказывается на состоянии гемодинамики в целом. Эти отклонения неизбежно сопровождаются нарушениями электролитного баланса. Так, при неукротимой рвоте (например, у беременных) организм может терять около 15% от общего количества натрия и до 28% хлора, что усугубляет функциональные нарушения в организме из-за присоединения гипонатриемии и гипохлоремии. При массивных кровотечениях гиповолемия компенсируется перемещением интерстициальной жидкости в сосудистое русло (от 750 до 1000 мл/24 ч). Отмечено, что нарушения функций органов и систем при изоосмолярной дегидратации проявляются быстрее и протекают тяжелее, нежели при гиперосмолярной дегидратации.

В случае медленной дегидратации пропорционально снижется объем всех водных секторов организма; при этом компенсаторные механизмы обеспечивают более длительную адаптацию организма к потерям жидкости.

Проявления изоосмолярной дегидратации объясняется нарушениями гемодинамики, обусловленных гиповолемией и гемоконцентрацией. При этом уменьшается

объем циркулирующей крови, возврат венозной крови к сердцу, систолический объем и сердечный выброс, снижается артериальное и центральное венозное давление, прогрессируют нарушения кровообращения с явлениями гипоперфузии мозга, сердца, почек, печени. Функциональные нарушения ЦНС - это апатия, адинамия, а в тяжелых случаях возможно коматозное состояние. Эти отклонения могут привести к полиорганнной недостаточности.

Изоосмолярная дегидратация у детей имеет определенные особенности. Так, при желудочно-кишечных расстройствах у детей отмечается преимущественно изоосмолярная дегидратация различной степени, клинические проявления которой зависят от степени обезвоживания:

1) потеря воды в объеме менее 5 % от массы тела ребенка не сопровождается клиническими проявлениями;

2) потеря воды в объеме от 10 до 15% от массы тела провоцирует явные клинические признаки обезвоживания;

3) потеря воды в объеме более 15% от массы тела вызывает тяжелую дегидратацию.

К условиям, усугубляющим дегидратацию у детей, можно отнести:

1) большую, по сравнению с взрослыми, интенсивность обменных процессов;

2) слабую выраженность адаптивных и защитных нейро-эндокринных реакций;

3) ограниченные возможности детского организма по поддержанию солевого баланса при дегидратации;

4) отсутствие чувства жажды у детей раннего возраста;

5) значительные потери воды через кожу и легкие;

6) относительно большая величина поверхности тела в соотношении с массой тела;

7) сниженная концентрационная способность почек;

8) нарушение функций надпочечников (иногда с развитием надпочечниковой недостаточности, часто встречающаяся у больных детей).

Особенности патогенеза дегидратации у детей определяются тем, что у них теряемая внеклеточная жидкость не может быть восполнена за счет перемещения воды из клеток, поскольку у детей раннего возраста объем внеклеточного сектора больше по сравнению с взрослыми. Поэтому, у детей очень быстро развивается ангидремия (сгущение крови) и гиповолемия, ОЦК снижается примерно на 30%, ослабляется сердечная деятельность, замедляется скорость кровотока, возрастает артерио-венозная разница по кислороду; в итоге развивается гипоксия с типовыми метаболическими нарушениями.

Гипоосмолярная дегидратация представляет собой дегидратацию с уменьшением осмолярности жидкостей, она встречается в случаях, когда потери организмом электролитов превышают водные потери или при неправильном лечении изоосмолярной дегидратации, когда восполнение жидкости осуществляется без адекватного восстановления количества солей.

Наиболее частые *причины* гипоосмолярной дегидратации:

1) избыточные потери солей через почки при солевом диабете, осмотическом диурезе;

2) недостаточность надпочечников (болезнь Аддисона).

Патогенез гипоосмолярной дегидратации состоит в сочетании полицитемической гиповолемии и гипоосмолярности внеклеточных жидкостей. Гипоосмолярность внеклеточного сектора стимулирует путем осмоса переход воды из внеклеточного пространства внутрь клеток, вызывая клеточный оттёк. В таких случаях потребление воды без электролитов может только усилить клеточный отёк и, соответственно, утяжелить состояние больного. Для этой формы обезвоживания характерны гипонатриемия, гиперкалиемия из-за разрушения клеток, негазовый ацидоз.

В клинической картине преобладают симптомы серьёзных нарушений гемодинамики, гиповолемия, гемоконцентрация; повышается вязкость крови, нарушается микроциркуляция в органах и тканях. Может развиться экстраренальная недостаточность почек с резким сокращением объёма фильтрации. В крови нарастает уровень остаточного азота. Параллельно отмечаются признаки отёка мозга (головная боль, слабость, тошнота, рвота, апатия, нарушения сознания). Поскольку осмолярность крови снижена, чувство жажды отсутствует.

Из наиболее важных механизмов компенсации нарушений водно-электролитного баланса при гипоосмолярной дегидратации можно выделить два:

1) гиперсекреция альдостерона, которая приводит к интенсивной реабсорбции натрия и воды в почках;

2) снижение почечного натрийуреза.

Гипоосмолярная дегидратациии может наблюдаться у детей с муковисцидозом, при котором имеет место потеря жидкости потоотделением. У детей школьного возраста гипоосмолярная дегидратация отмечается чаще при нефрите с синдромом солевых потерь, а у детей, находящихся на диете с ограниченным потреблением соли и воды (нефриты) - при лихорадке. В подобных ситуациях часто развивается выраженная общая слабость.

Гиперосмолярная дегидратация является вариантом нарушений, встречающихся при массивных потерях гипотоничечких жидкостей (слюна, пот) или при резком снижении поступления воды в организм («водное голодание»). Как следствие, потери воды превышают таковые электролитов.

Этиология:

1) уменьшение поступления воды в организм при дисфагиях (опухолевый стеноз пищевода, атрезия пищевода и др.), при коматозных состояниях, голодании, поражениях мозга с нарушением сознания, когда больной не может пить самостоятельно;

2) чрезмерная потеря воды через кожу при интенсивном потоотделении (например, при гипертермии, лихорадке);

3) лёгочная гипервентиляция;

4) длительная полиурия при врождённом снижении чувствительности эпителия дистальных канальцев и собирательных трубочек почек к АДГ, несахарном диабете, хронических нефритах и пиелонефритах;

5) осмотический диурез (например, избыточные потери воды при диабетической глюкозурии).

Этот тип дегидратации быстро развивается у детей раннего возраста, например, при т.н. синдроме гипервентиляции, который иногда осложняет развитие инфекционных заболеваний. В этих случаях частое и глубокое дыхание способствует потере больших количеств жидкости (почти без электролитов) и, кроме того, возникновению газового

алкалоза вследствие избыточного выделения из организма углекислого газа. Детский организм намного тяжелее переносит дегидратацию по причине низкой концентрационной способности почек, незначительных резервов воды (соотношение между резервами мобильной воды и суточными потребностями). В дополнение к этому, у детей интенсивность обменных процессов намного выше, так же как и потребности в воде.

Патогенез. При этой форме дегидратации повышается осмолярность внеклеточной жидкости и отмечается пассаж воды из клеток в интерстиций. Клеточный эксикоз приводит к их разрушению с выделением из них калия и последующей гиперкалиемией. Нарастает концентрация натрия в крови (гипернатриемия), которая может достигать 160 ммоль/л (в норме около 140 ммоль/л). Показатель гематокрита увеличивается, также как и концентрация белков в плазме крови. Клетки находятся в «безводном» режиме.

При несахарном диабете суточный диурез может достигать 25 л мочи с очень низкой относительной плотностью (гипостенурия). Если потери жидкости у этих больных не компенсируются, то в течение нескольких часов устанавливается серьёзная дегидратация, сопровождающаяся коллапсом и лихорадкой. Вследствие гемоконцентрации развиваются нарушения системной гемодинамики и микроциркуляции, генерализованная гипоперфузия тканей (гиповолемический шок), вплоть до летального исхода.

Компенсация водных нарушений обеспечивается гиперсекрецией вазопрессина, а электролитных – путем интенсификации натрийуреза как результат снижения секреции альдостерона и стимуляции секреции предсердного натрийуретического пептида.

Проявления. Гиперосмолярная дегидратация характеризуется стойкой полидипсией, а также выраженными признаками возбуждения ЦНС (беспокойство, помрачение сознания); в тяжелых случаях может развиться коматозное состояние. Отмечаются сухость кожи и слизистых (ксеродермия, ксероглоссия и ксеростомия), тургор кожи понижен, снижается тонус глазных яблок, характерны гипертермия и нарушения функций сердечно-сосудистой системы (тахикардия, гиповолемия, артериальная гипотензия, сердечные аритмии), снижается почечный кровоток, что приводит к гиперазотемии, тяжелому ацидозу, иногда - к почечной недостаточности.

Серьёзность клинических проявлений гиперосмолярной дегидратации непосредственно определяется ее степенью тяжести:

1) лёгкая дегидратация возникает при дефиците воды не более 2,5 % от массы тела (в среднем – 1,5% воды); уже при этой степени появляется чувство жажды;

2) умеренная дегидратация отмечается при дефиците воды в количестве 4 – 4,5 л и проявляется полидипсией, ксеростомией, дисфагией, астенисй, олигурией;

3) тяжёлая дегидратация устанавливается при дефиците воды в объеме 5 – 10 л (или 7 – 14% от массы тела) и выражается в нарушениях психики, психозах; прогноз для жизни серьезный.

22. НАРУШЕНИЯ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО СОСТОЯНИЯ

Нарушения кислотно-щелочного состояния (КЩС) подразделяются на ацидозы и алкалозы.

Ацидоз представляет собой типовое нарушение КЩС, которое характеризуется абсолютным или относительным увеличением содержания в организме кислот и,

соответственно, возрастанием концентрации ионов водорода (H^+); pH внутренней среды при этом уменьшается.

Алкалоз - типовое нарушение КЩС, характеризующееся абсолютным или относительным уменьшением концентрации H^+- ионов; при этом pH возрастает.

Необходимо подчеркнуть, что как в случае ацидоза, так и алкалоза не наблюдается преобладания катионов над анионами (или наоборот), а отмечается лишь изменение концентрации ионов водорода с сохранением состояния электронейтральности среды (т.е. равновесия между катионами и анионами).

Классификация ацидозов и алкалозов.

В соответствии со степенью выраженности нарушений КЩС, различают *компенсированный* и *декомпенсированный* алкалоз и ацидоз. Компенсированные нарушения - это те формы, в которых функционирование буферных систем организма и других физиологических механизмов регуляции КЩС (легочная вентиляция, функции печени, почек и др.) удерживают pH крови в нормальных пределах. При истощении буферных систем и других компенсаторных механизмов pH крови смещается в ту или иную сторону, что и характеризует декомпенсированные нарушения КЩС.

По патогенезу все нарушения КЩС классифицируются на следующие формы:

- *газовые* ацидозы и алкалозы; возникают непосредственно в результате изменений внешнего дыхания и характеризуются соответственно накоплением или повышенным выделением CO_2 из организма (и, соответственно, ионов водорода, входящих в состав H_2CO_3);

- *негазовые* ацидозы и алкалозы, являющиеся результатом нарушений метаболизма (*метаболические формы*), избыточного поступления экзогенных кислот или щелочей (*экзогенные формы*) или повышенного выделения их из организма (*экскреторные формы*).

22.1. Ацидозы

Этиология и патогенез ацидозов

Причинами *газового ацидоза* могут быть:

1) нарушения внешнего дыхания с гиповентиляцией, что приводит к чрезмерному накоплению CO_2 в крови (ателектаз, пневмония, асфиксия, паралич дыхательного центра и др.);

2) увеличение концентрации CO_2 во внешней среде (закрытые помещения, шахты и т.д.);

3) неадекватная искусственная вентиляция легких;

4) болезни, связанные с нарушением диффузии газов в легких (отек легких, пневмосклероз, пневмокониоз и т.д.)

Причинами *негазового* являются:

1) метаболические нарушения, связанные с повышенным образованием кетоновых тел и гиперкетонемией (сахарный диабет, функциональные нарушения печени и т.д.) – *метаболический ацидоз*;

2) интенсификация образования или уменьшение окисления молочной кислоты (гипоксия, инфекции, функциональные нарушения печени) – *лактат-ацидоз*;

3) воспаление, обширные ожоги, травмы;

4) задержка в организме кислот в связи с а) почечной недостаточностью (диффузный

гломерулонефрит, уремия), б) чрезмерными потерями оснований через почки (почечный канальцевый ацидоз, нефрит с солевыми потерями), в) потерями оснований с содержимым ЖКТ (диаррея, гиперсаливация) – *экскреторный ацидоз*;

5) чрезмерное потребление продуктов, содержащих кислоты, назначение некоторых медикаментов (аскорбиновая кислота) – *экзогенный ацидоз.*

Существуют также *комбинированные* формы ацидоза (кетоацидоз + лактат-ацидоз, метаболический + экскреторный) и *смешанные* формы (газовый + негазовый), например, при асфиксии, сердечно-сосудистой недостаточности, шоке.

Компенсаторные реакции.

Негазовый ацидоз является одним из самых тяжелых нарушений КЩС. Компенсация в этом случае осуществляется при участии различных механизмов. Избыток кислот может растворяться в интерстициальной жидкости и, как следствие, концентрация их уменьшается. Одновременно основания буферных систем (особенно бикарбонатной системы плазмы) нейтрализуют избыток кислоты (ионы H^+). Это приводит к уменьшению содержания бикарбоната ($NaHCO_3$) и увеличению содержания H_2CO_3 в плазме крови. Следовательно, *уменьшение $NaHCO_3$ в плазме (и снижение SB) является главным показателем этой формы ацидоза.* В плазме из эритроцитов выходит Cl^-; кроме того, избыток H_2CO_3 взаимодействует с $NaCl$ с образованием $NaHCO_3$, ионов H^+ и Cl^-, что приводит к уменьшению содержания H_2CO_3 в плазме.

Важная роль в связывании ионов H^+ в этом случае принадлежит белковой буферной системе, которая (по причине избытка кислот) диссоциирует как слабое основание. Белки отдают ионы Na^+, которые связывают избыток анионов кислот. Ионы H^+ переносятся из плазмы в эритроциты и клетки тканей в обмен на ионы K; в плазме нарастает концентрация ионов K^+ (гиперкалиемия). Избыток ионов H^+ поступает в костную ткань, где обменивается на Na^+ и Ca^{2+}. Соответственно, в плазме возрастает содержание катионов – K^+, Na^+ и Ca^{2+}. Вместе с тем, из организма выводится H_2CO_3: в эритроцитах H_2CO_3 быстро диссоциирует на H_2O и CO_2; CO_2 стимулирует дыхательный центр, что ведет к легочной гипервентиляции. Таким образом, в компенсировании негазового ацидоза главная роль принадлежит бикарбонатной буферной системе и гипервентиляции легких.

Роль почек в компенсации негазового ацидоза не столь существенна. Большая часть бикарбоната уже связана с ионами H^+, содержание HCO_3^- в плазме снижается, растет концентрация слабых щелочных солей ($NaCl$ и др.). Снижение pCO_2 в крови способствует торможению процессов, зависимых от этого показателя, в частности - в эпителии почечных канальцев (ацидогенез и одновременная реабсорбция бикарбоната). Поскольку содержание HCO_3^- в плазме снижено, снижается также и концентрация бикарбонатов в первичной моче; они полностью реабсорбируются и практически отсутствуют во вторичной моче. Возрастает титруемая кислотность мочи как результат элиминации нелетучих органических кислот в свободной форме (кетоновые тела); интенсифицируется также и экскреция аммонийных солей. Моча при негазовом ацидозе имеет кислую реакцию (pH может быть меньше 4,5). Стимулируется аммониогенез, что снижает потери ионов калия и кальция из организма (они замещаются катионом NH_4^+).

В моче увеличивается содержание кислых фосфатов, поскольку усиливается связывание избытка ионов H^+ двухвалентной солью фосфатной буферной системы: $Na_2HPO_4 + H^+ \quad NaH_2PO_4 + Na^+$.

Газовый ацидоз. Основным патогенетическим механизмом этой формы является задержка избытка угольной кислоты в крови (гиперкапния) с одновременным повышением pCO_2. Гиперкапния, как правило, сочетается с гипоксией и активацией анаэробного гликолиза; по этой причине часто газовый ацидоз осложняется метаболическим. Важным механизмом компенсации газового ацидоза является также активация гемоглобиновой буферной системы: H_2CO_3 трансформируется в ионы HCO_3^- и, таким образом, пополняет основания в плазме. Образующиеся при этом ионы H^+ фиксируются гемоглобиновой буферной системой эритроцитов. Механизм этого процесса заключается в следующем: повышение pCO_2 в плазме крови ведет к интенсификации поступления CO_2 в эритроциты, где, в присутствии карбоангидразы, образуется H_2CO_3. Одновременно усиливается диссоциация угольной кислоты: H_2CO_3 $H^+ + HCO_3^-$. В эритроцитах восстановленный Hb отдает ионы K^+ в плазму с образованием $KHCO_3$. Частично K^+ взаимодействует с Cl^-, образуя KCl. Часть ионов H^+ фиксируется белковой буферной системой. Все эти реакции направлены на повышение содержания бикарбонатов в плазме; уровень хлоридов при этом снижается. Повышенное содержание бикарбонатов компенсирует избыток H_2CO_3 и восстанавливает нормальное соотношение $NaHCO_3$ / H_2CO_3 (20:1).

Роль почек в компенсации газового ацидоза возрастает в связи с образованием избытка бикарбонатов в плазме и повышением их содержания в первичной моче.

При газовом ацидозе реабсорбция бикарбонатов в почечных канальцах значительно ускоряется под действием высокого напряжения CO_2 в крови, что снижает содержание бикарбонатов в моче в сочетании с повышенным выделением хлоридов. Одновременно в моче умеренно возрастает содержание кислых фосфатов.

Проявления ацидозов. Одним из проявлений тяжелого ацидоза является нарушение деятельности ЦНС с развитием головокружения, сонливости (первоначально), сменяющимися состоянием сопора и ацидотической комы. Кома развивается при pH крови меньше 7,2.

Нарушения дыхания в большей степени проявляются при негазовом ацидозе; характерно увеличение частоты дыхания с гипервентиляцией, что способствует снижению pCO_2 в крови. На фоне накопления ионов H^+ нарушения дыхания прогрессируют, вплоть до появления дыхания типа Куссмауля. При газовом ацидозе повышение pCO_2 вызывает спазм бронхиол и повышенную секрецию бронхиальных желез.

Сердечно-сосудистые нарушения при негазовом ацидозе проявляются снижением тонуса сосудов и появлением несоответствия между повышенной емкостью сосудистого русла и относительно недостаточным объемом циркулирующей крови. В результате снижается венозный возврат к сердцу и сердечный выброс, падает системное артериальное давление. Вместе с тем, избыток CO_2 расширяет сосуды головного мозга, стимулирует образование спинно-мозговой жидкости, что может привести к повышению внутричерепного давления.

В условиях ацидоза снижается сродство гемоглобина к кислороду, что уменьшает связывание кислорода с гемоглобином в легочных капиллярах, но облегчает диссоциацию оксигемоглобина в капиллярах большого круга кровообращения. Ацидоз неизбежно сопровождается нарушениями водно-электролитного баланса. Так, при ацидозе усиливается выход ионов K^+ из клеток (включая кардиомиоциты) с развитием гиперкалиемии. Уровень калиемии, таким образом, может служить тестом, который

характеризует степень «биохимического» повреждения тканей. Гиперкалиемия, наряду с другими факторами, угнетает сердечную деятельность, способствуя нарушению электрической деятельности сердца и провоцируя аритмии (экстрасистолию, фибрилляцию желудочков) и снижая сократительную способность миокарда.

При ацидозе снижается чувствительность адренорецепторов, что в еще большей степени нарушает функции сердца и снижает тонус кровеносных сосудов.

Накопление ионов Na^+ и Cl^- во внеклеточной жидкости (в обмен на бикарбонаты) способствует повышению ее осмотического давления, развитию отеков (внеклеточная гипергидратация) в сочетании с клеточной дегидратацией. Потеря ионов Ca^{2+} костями приводит к их декальцинации и остеопорозу; гиперкальциемия, в свою очередь, угнетает нейро-мышечную возбудимость.

22.2. Алкалозы.

Этиология алкалозов. Алкалозы могут быть вызваны следующими причинами:

1) повышенное выведение CO_2 при нарушениях внешнего дыхания, проявляющихся гипервентиляцией (неврозы, горная болезнь и т.д.), гипервентиляцией при искусственном дыхании - *газовый алкалоз.*

2) Накопление в крови оснований в связи с их интенсивной реабсорбцией в почках (например, при гиперальдостеронизме), потерей кислот при рвоте, кишечной непроходимости, повышенной кислотности желудка, длительном лечении диуретиками (гипотиазидом) – *негазовый экскреторный алкалоз;*

3) Употребление пищевых продуктов и щелочных минеральных вод, использование медикаментов (бикарбонатов и др.) – *экзогенный алкалоз.*

Патогенез алкалозов. Главным механизмом развития *негазового алкалоза* является потеря организмом нелетучих кислот или поступление избыточных количеств щелочей, что ведет к повышению концентрации HCO_3^- в плазме (повышение SB). Иногда негазовый алкалоз может развиться при длительном употреблении щелочных минеральных вод, бикарбоната натрия. При гиперсекреции глюкокортикоидов появление алкалоза обусловлено потерей клетками и плазмой натрия с последующим выведения этого иона с мочой. Сумма внутриклеточных катионов в этом случае поддерживается проникновением в клетку ионов Na^+ и H^+; соответственно, уровень ионов H^+ в плазме падает, pH плазмы повышается.

Компенсация негазового алкалоза происходит преимущественно за счет подавления дыхательного центра и гиповентиляции – выведение CO_2 уменьшается, и он накапливается в крови. Прямым результатом этого является повышение концентрации угольной кислоты в плазме, что ведет к нормализации отношения H_2CO_3/ $NaHCO_3$, которое приближается к норме 1:20. Возможности этого механизма ограничены, поскольку в крови очень быстро возрастает pCO_2 (гиперкапния), стимулируя таким образом дыхательный центр и усиливая легочную вентиляцию. В случае гиперкапнии важно определить причину повышения pCO_2 – является ли это легочной компенсацией алкалоза или это первичное повышение, связанное с дыхательной недостаточностью.

Наиболее важным механизмом компенсации негазового алкалоза является *почечный* механизм. Бикарбонаты для почек являются пороговым веществом; в почечных канальцах реабсорбируется лишь часть от их общего количества, фильтруемого в клубочках. Избыток профильтровавшегося HCO_3^- может реабсорбироваться

только в случае значительного повышения pCO_2 крови. Таким образом, при негазовом алкалозе избыточное количество HCO_3^- в форме $NaHCO_3$ выводится с мочой.

Белковая буферная система в условиях алкалоза выделяет ионы H^+ в плазму, взамен фиксируя катионы Na^+. Часть избыточного количества HCO_3^- попадает в эритроциты в обмен на ионы Cl^-.

Главным патогенетическим механизмом *газового алкалоза* является преобладание выделения H_2CO_3 над ее образованием. В этом случае pCO_2 крови понижается (менее 25 mm Hg), SB уменьшен, BE в норме или отрицателен. Самым важным механизмом компенсации является снижение возбудимости дыхательного центра и, как результат, урежение дыхания (брадипное) с накоплением CO_2 в организме. При дефиците H_2CO_3 из эритроцитов в плазму выходят ионы Cl^-, которые замещают ионы Na^+ из бикарбоната. Вследствие этого концентрация H_2CO_3 в плазме нарастает, тогда как количество бикарбонатов снижается.

В компенсации газового алкалоза важная роль принадлежит почкам: при снижении pCO_2 в крови (в результате гипервентиляции) снижается секреция ионов H^+ и реабсорбция бикарбонатов почками – соответственно в крови повышается содержание катионов H^+ и снижается HCO_3^-. Экскреция бикарбонатов с мочой сочетается с выделением ионов Na^+.

Белковая буферная система также участвует в компенсации газового алкалоза. В этих условиях белки диссоциируют, высвобождая в плазму ионы H^+ и одновременно фиксируя ионы Na^+, благодаря чему еще больше снижается их концентрация в плазме – устанавливается гипонатриемия. К тому же , плазма обогащается ионами H^+ и Na^+ из клеток тканей; в обмен в клетку поступают ионы K^+, что приводит к гипокалиемии. Из клеток в плазму выходят ионы Cl^- (гиперхлоремия). Пополнение ионов H^+ в крови происходит и при выходе их из костей в обмен на ионы Ca^{2+}, которые депонируются в костной ткани.

Проявления алкалозов определяются функциональными нарушениями органов и систем, гипокапнией и нарушениями водно-солевого обмена. При алкалозе снижается возбудимость дыхательного центра, уменьшается систолический объем, сердечный выброс и понижается системное артериальное давление; возможно развитие коллапса. Из-за потери ионов Na^+ через почки, снижается осмотическое давление межклеточной жидкости, происходит дегидратация. В случае потери ионов K^+ нарушается функция сердца; при выраженной гипокалиемии могут возникнуть предсердные и желудочковые экстрасистолы как результат появления эктопических очагов электрической активности.

Также алкалозы способствуют накоплению ионов Ca^{2+} в костной ткани (обмен на высвобождение ионов H^+), что снижает содержание Ca^{2+} в крови с последующим возрастанием нервно-мышечной возбудимости и развитием судорог (тетания).

23. ОБЩИЕ ДИЗОКСИИ

23.1. Общая гипоксия

Гипоксия – интегральный патологический процесс, характеризующийся уменьшением содержания кислорода в клетках как результат дисбаланса между процессами его доставки и утилизации. Содержание O_2 в клетках зависит от соотношения двух факторов: а) доставки O_2 к клеткам в единицу времени; б) потребления O_2, которое зависит от уровня аэробного метаболизма клетки. Из этого следует, что гипоксия

может устанавливаться как вследствие нарушения процесса снабжения клетки O_2 (абсолютная гипоксия), так и вследствие увеличения скорости утилизации O_2 клетками (относительная гипоксия).

Гипоксия – один из фундаментальных патологических процессов, а также основной патогенетический механизм многих нарушений деятельности ЦНС, эндокринной, дыхательной, сердечно-сосудистой систем и системы крови. Гипоксия чаще развивается вторично, однако ее установление усугубляет течение первичной патологии (например: сердечная недостаточность => уменьшение систолического объема => уменьшение сердечного выброса => уменьшение артериального давления => нарушения микроциркуляции => **гипоксия** => уменьшение образования энергии => снижение сократительной функции миокарда => усугублеие сердечнолй недостаточности).

Классификация гипоксий.

По этиологии и механизмам развития различают несколько видов гипоксий.

1. Экзогенная гипоксия (гипоксическая, атмосферная гипоксия) – обусловленная уменьшением содержания кислорода в атмосферном воздухе; в зависимости от атмосферного давления подразделяется на:

а) нормобарическую

б) гипобарическую гипоксию.

2. Респираторная гипоксия – результат нарушений дыхательного аппарата, а также диффузионного и конвекционного транспорта кислорода в малом круге:

а) гиповентиляторная (обструктивного, рестриктивного типа)

б) гиподиффузионная

в) от нарушения соотношения диффузия-перфузия.

3. Циркуляторная гипоксия – результат недостаточности конвекционного притока кислорода по кровеносной системе большого круга:

а) кардиогенная

б) гиповолемическая

в) гиперметаболическая.

4. Гемическая гипоксия – результат нарушений системы крови:

а) анемическая

б) гемоглобинотоксическая.

5. Периферическая гипоксия – результат нарушения диффузионного транспорта кислорода в тканях:

а) интерстициальная

б) внутриклеточная

6. Гистотоксическая гипоксия – результат нарушения процессов внутриклеточной утилизации кислорода.

7. Смешанная гипоксия.

По локализации гипоксия классифицируется на местную и общую, а по течению – на острую и хроническую.

Экзогенная гипоксия развивается вследствие уменьшения содержания кислорода во вдыхаемом воздухе. Различают два типа экзогенной гипоксии:

а) нормобарическая экзогенная гипоксия – развивается при уменьшении парциального давления O_2 во вдыхаемом воздухе на фоне нормального атмосферного

давления. Такие состояния могут наблюдаться в случаях, когда человек длительное время находится в недостаточно вентилируемом помещении, угольной шахте, колодце. Уменьшение содержания кислорода во вдыхаемом воздухе ведет к уменьшению степени насыщенности гемоглобина O_2 и, как следствие, развивается гипоксемия и гипоксия;

б) гипобарическая экзогенная гипоксия – развивается в условиях снижения общего атмосферного давления. Чаще всего встречается в горах. Основной патогенетический фактор в развитии этого типа гипоксии - это гипоксемия вместе с гипокапнией и дыхательным алкалозом как результат гипервентиляции и повышенного выведения диоксида углерода.

В нормобарических условиях уменьшение парциального давления CO_2 в крови на 4-5 мм рт. ст. ведет к снижению легочной вентиляции, однако в условиях пониженного атмосферного давления, одновременно со стимулирующим действием гипоксемии на дыхательный центр, растет и чувствительность дыхательного центра к CO_2, поэтому гипервентиляция легких сохраняется и при малых концентрациях CO_2 в крови. Гипокапния и, соответственно, увеличение pH крови (дыхательный алкалоз) увеличивают сродство гемоглобина к кислороду, что с одной стороны способствует насыщению гемоглобина кислородом в легочных капиллярах, а с другой стороны –смещает кривую диссоциации оксигемоглобина влево т.е. снижается скорость отдачи кислорода оксигемоглобином на уровне тканей большого круга.

Дыхательная гипоксия развивается как результат нарушения внешнего дыхания (процессов легочной вентиляции, альвеоло-капиллярной диффузии) и изменения соотношения диффузия-перфузия легких. Легочная гиповентиляция появляется при нарушениях дыхательного центра и при нарушениях вентиляции обструктивного и рестриктивного типов.

Нарушения вентиляции рестриктивного типа являются следствием уменьшения плевропульмональной эластичности (эмфизема легких, плевропульмональный фиброз, силикоз, туберкулез легких и пневмэктомии), пневмоторакс, при врожденных или приобретенных деформациях грудной клетки (кифосколиоз, переломы ребер) и при нервно-мышечных нарушениях (полиомиелит, миастения, гипокалиемия). Нервно-мышечные нарушения определены дегенеративными процессами на уровне мотонейронов спинного мозга при полиомиелите, ботулизме, столбняке. Прямым следствием этих инфекций является снижение растяжимости грудной клетки во время вдоха. Уменьшение растяжимости может встречаться и у тучных людей, у которых гиповентиляция ведет к гипоксемии.

Нарушения вентиляции обструктивного типа наблюдаются вследствие повышения сопротивления воздухоносных путей потоку воздуха. Этот тип нарушений устанавливается при бронхиальной астме, хронических бронхитах, сдавлении дыхательных путей увеличенными лимфоузлами или опухолью. Одной из частых причин обструкции является бронхиальная астма, характеризующаяся приступами пароксизмальной экспираторной одышки. Бронхиолярная обструкция и препятствие току воздуха при бронхиальной астме осуществляется тремя основными механизмами: спазм бронхиол, отек слизистой и гиперсекреция слизи.

Нарушения вентиляции центрального типа могут развиваться в результате токсических влияний на дыхательный центр (диабетическая, печеночная кома и др.).

Дыхательный центр может быть вовлечен в процесс и при энцефалитах, опухолях мозга, ишемиях и внутримозговых кровотечениях.

Нарушения диффузии также представляют частую причину респираторной гипоксии. Диффузия представляет собой обмен газов через альвеоло-капиллярную мембрану, при этом кислород переходит из альвеол в кровь, где захватывается гемоглобином и транспортируется в ткани, в то время как CO_2 проделывает тот же путь, но в обратном направлении – из крови в альвеолы. Скорость и объем диффузии прямо пропорциональны коэффициенту диффузии, специфическому для каждого газа, градиенту концентрации газов по обе стороны диффузионной мембраны и общей площади диффузии и обратно пропорциональны толщине диффузионного барьера (толщине альвеоло-капиллярной перегородки). Причинами нарушения диффузии могут быть процессы, связанные с утолщением альвеолярной стенки (фиброз, интерстициальные пневмонии, коллагенозы, саркоидоз) и процессы, характеризующиеся снижением общей диффузионной поверхности (пневмэктомии, деструктивные процессы в альвеолах).

Нарушения отношения диффузия-перфузия (за счет первичного нарушения диффузии либо перфузии) в обоих случаях ведут к гипоксии. В норме соотношение между минутным объемом альвеолярной вентиляции и объемом крови, которая проходит через легочные капилляры (минутный сердечный выброс) находится в пределах 0,8 – 1,2. Уменьшение этого коэффициента наблюдается при легочной гиповентиляции, а увеличение коэффициента имеет место при уменьшении легочной циркуляции или при артерио-венозных шунтах (фистулы, сообщающие обе половины сердца), когда большой объем неоксигенированной крови из правого сердца попадает прямо в большой круг (врожденные пороки развития с шунтом, внутрилегочные артерио-венозные шунты).

При респираторной гипоксии содержание кислорода уменьшается как в артериальной, так и в венозной крови (с увеличением артерио-венозной разницы кислорода как показатель извлечения кислорода из артериальной крови), а гипоксемия сопровождается гиперкапнией.

Циркуляторная гипоксия – результат нарушения кровообращения из-за нарушений в сердечно-сосудистой системе и при гиповолемии. Этот тип гипоксии характеризуется уменьшением содержания кислорода в венозной крови, при нормальным его содержанием в артериальной крови.

Циркуляторная кардиогенная гипоксия развивается вследствие уменьшения насосной функции сердца из-за повреждения кардиомиоцитов, аритмий, тампонады сердца и роста общего периферического сопротивления сосудов.

Циркуляторная гиповолемическая гипоксия устанавливается как результат уменьшения объема циркулирующей крови при массивных кровотечениях или плазморрагиях.

Циркуляторная гиперметаболическая гипоксия (относительная) при физической нагрузке, тиреотоксикозе и гипертермии появляется в результате дисбаланса между возросшими потребностями органов и тканей в O_2 и относительно недостаточной доставкой O_2. Сердечный выброс при этом типе гипоксии может быть увеличен, но не в той же степени, как и возросшие потребности организма в кислороде. Кроме того, при физическом усилии увеличивается линейная скорость кровотока и,

соответственно, снижается время контакта крови с альвеолярным воздухом, что уменьшает степень насыщения гемоглобина кислородом в легочных капиллярах.

Гемическая гипоксия – характеризуется уменьшением кислородной емкости крови и, следовательно, общего содержания O_2 в артериальной крови. Этот тип гипоксии устанавливается как следствие качественных и количественных изменений гемоглобина.

Гемическая анемическая гипоксия развивается как результат уменьшения содержания эритроцитов и гемоглобина в крови вследствие угнетения эритропоэза, кровопотерь и усиления процессов гемолиза.

Гемическая гемоглобинотоксическая гипоксия появляется вследствие образования патологических соединений гемоглобина: карбоксигемоглобина и метгемоглобина. *Карбоксигемоглобин* представляет соединение гемоглобина с монооксидом углерода (CO). Вследствие большого сродства гемоглобина к CO, этот комплекс не диссоциирует и гемоглобин не может присоединять и транспортировать кислород. *Меттгемоглобин* образуется вследствие окисления двухвалентного железа гемоглобина до трехвалентного под действием бензена, амидопирина, сульфамидов, фенацетина, нитритов и др. Метгемоглобин, в отличие от нормального гемоглобина, не присоединяет кислород, что ведет к гипоксемии и, следовательно, к гипоксии. В некоторых случаях гемическая гипоксия может устанавливаться и как результат роста сродства гемоглобина к кислороду. Такие состояния могут устанавливаться после переливании консервированной крови, при полицитемиях, гипотиреозе, поражениях печени, панкреонекрозе и характеризуются достаточной концентрацией оксигемоглобина в крови одновременно с его неспособностью диссоциировать и отдавать тканям кислород.

Периферическая гипоксия – характеризуется нарушением процессов транспорта кислорода из капилляров большого круга в интерстиций и далее в клетки. Она характеризуется нормальным содержанием кислорода в артериальной крови и ростом содержания O_2 в венозной крови (уменьшение артерио-венозной разницы).

Интерстициальная гипоксия появляется в результате нарушения транспорта кислорода из капилляра через интерстиций к клетке. Чаще интерстициальная гипоксия определяется местными патологическими процессами, вследствие которых уменьшается проницаемость капиллярных и цитоплазматических мембран для кислорода, отеками, паренхиматозными кровотечениями, лимфостазом.

Внутриклеточная гипоксия развивается вследствие нарушения транспорта O_2 через цитоплазму к клеточным органеллам, например, в промежутке между цитоплазматической и митохондриальной мембранами как результат клеточного отека или увеличения клеток в объеме.

Гистотоксическая гипоксия – характеризуется неспособностью клеток утилизировать кислород в результате нарушения процесса транспорта электронов на уровне ферментов дыхательной цепи. Причины этого типа гипоксии:

1) инактивация цитохромоксидазы под действием цианидов, угнетение клеточных дегидраз эфиром, уретаном, спиртом, барбитуратами;

2) нарушение синтеза ферментов дыхательной цепи при недостатке витаминов B_1, B_2, PP;

3) разобщение процессов окисления и фосфорилирования при интоксикациях нитратами, микробными токсинами, при гиперсекреции тиреоидных гормонов и др.;

4) повреждение митохондрий продуктами перекисного окисления липидов, токсическими метаболитами при уремии, кахексии, тяжелых инфекциях, под действием ионизирующего излучения.

Гистотоксическая гипоксия развивается и при интоксикациях микробными токсинами.

При тканевой гипоксии, характеризующейся разобщением окислительного фосфорилирования, кислород утилизируется интенсивно, однако большое количество продуцируемой энергии выделяется в форме тепла, и лишь малое количество энергии накапливается в форме макроэргических производных, что не обеспечивает потребностей клетки.

Гистотоксическая гипоксия характеризуется как нормальной оксигенацией артериальной крови, так и артериализацией венозной крови (уменьшение артерио-венозной разницы) вследствие неиспользования кислорода тканями. Цианоз при этом типе гипоксии не появляется.

В самых частых случаях гипоксия представляет собой комбинацию двух или более типов – *смешанная гипоксия* – с преобладанием одного определенного типа.

Гипоксия может быть острой, когда она развивается за несколько минут и хронической, которая сохраняется в течение нескольких недель, месяцев, лет. *Острая гипоксия* появляется при асфиксии, при массивных кровопотерях, интоксикациях монооксидом углерода и цианидами, при шоке, коллапсе, приступе сердечной астмы. *Хроническая гипоксия* развивается медленно в рамках хронических заболеваний дыхательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, анемиях и др.

По локализации гипоксия может быть местной и генерализованной.

Локальная гипоксия развивается в результате нарушений региональной гемоциркуляции (ишемия, венозная гиперемия, стаз).

Общая гипоксия представляет собой интегральный патологический процесс с одновременным вовлечением всех органов, а степень нарушений зависит от их резистентности к недостатку O_2. Например, костная ткань сохраняет жизнеспособность в условиях полного отсутствия доставки O_2 в течение двух часов; скелетные мышцы – приблизительно два часа, сердце – только 20-40 минут. Самой малой резистентностью к гипоксии обладает мозг. В коре мозга через 2-3 минуты аноксии наступают первые признаки повреждения, а после 6-8 минут появляются необратимые нарушения.

Компенсаторные реакции. Установление гипоксии инициирует развитие комплекса компенсаторно-приспособительных реакций, способствующие восстановлению адекватного снабжения тканей кислородом. Эти реакции во многих случаях предотвращают развитие выраженной гипоксии и клеточных повреждений. Все компенсаторные реакции при гипоксии подразделяются на экстренные и длительные.

Экстренные компенсаторные реакции при острой гипоксии - это сердечно-сосудистые, дыхательные и метаболические реакции.

Сердечно-сосудистые компенсаторные реакции включают: увеличение сердечного выброса за счет тахикардии и роста систолического объема, увеличение венозного возврата к сердцу, роста артериального давления и скорости кровотока, уменьшения времени циркуляции крови по обоим кругам. Эти реакции способствуют улучшению артериализации крови в легочном круге и снабжения кровью органов большого круга.

При выраженной гипоксии происходит централизация кровообращения и перераспределение крови в пользу жизненно важных органов путем расширения сосудов мозга, сердца и легочного круга с увеличением притока крови к этим органам. Параллельно, сосуды кожи, жировой ткани, скелетных мышц и паренхиматозных органов суживаются, уьеньшая приток крови к этим органам. Другое значение этой сосудистой реакции – мобилизация крови, депонированной в печени и селезенке, мезентериальных сосудах, что ведет к увеличению объема циркулирующей крови. Сосудорасширяющее действие оказывает уменьшение концентрации кислорода, увеличение концентрации метаболитов – продуктов деградации АТФ (АДФ, АМФ, неорганический фосфат), CO_2, ионы водорода, молочная кислота (лактат). В условиях ацидоза снижается чувствительность α-адренорецепторов к действию катехоламинов, что также способствует расширению сосудов.

Экстренные дыхательные компенсаторные реакции - это гипервентиляция легких (учащенное и углубленное дыхание) с включением в акт дыхания ранее не функционировавших альвеол. Также улучшается и легочное кровообращение. Таким образом, вместе с увеличением альвеолярной вентиляции растет и перфузия легких, что поддерживает постоянным отношение вентиляция-перфузия - важное условие для оптимальной артериализации венозной крови, поступившей в легкие. Наряду с этим гипокапния в крови легочного круга, обусловленная гипервентиляцией, повышает сродство гемоглобина к кислороду, что снижает время, необходимое для артериализации крови – важный момент в условиях увеличения линейной скорости кровотока и уменьшения времени прохождения эритроцитов через легочные капилляры.

Через два дня постоянной острой гипоксии в эритроцитах увеличивается содержание 2,3-глицерофосфата и АТФ, что способствует более легкой диссоциации оксигемоглобина и отдаче кислорода тканям большого круга.

В условиях «кислородного голода» в тканях активируется гликолиз, за счет которого могут быть удовлетворены на некоторое время энергетические потребности клеток. Одновременно, однако, в клетках накапливается лактат, а ацидоз способствует росту скорости диссоциации оксигемоглобина и полной отдаче кислорода тканям.

Механизмы развертывания экстренных компенсаторных реакций при гипоксии различны. Реакции дыхательной и сердечно-сосудистой систем запускаются рефлекторными механизмами – возбуждением дыхательного центра и хеморецепторов дуги аорты и каротидной зоны возросшим парциальным давлением CO_2 в крови, избытком ионов водорода и сниженным парциальным давлением кислорода. Тахикардия обусловлена как прямым действием гипоксии на проводящую систему сердца, так и ростом объема циркулирующей крови, увеличением присасывающей силы грудной клетки при глубоком форсированном вдохе, увеличением венозного возврата к сердцу. Эти феномены ведут к переполнению предсердий кровью и рефлекторной тахикардии (рефлекс Бейн-Бриджа).

Механизмы компенсации длительного действия включаются при хронической гипоксии (заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем, проживание в горных областях). В этих условиях усиливается секреция эритропоэтинов клетками юкстагломерулярного аппарата почек, что стимулирует эритропоэз с ростом концентрации эритроцитов и количества гемоглобина в крови, что, в конечном итоге, увеличивает кислородную емкость крови. Диффузионная поверхность легких возра-

стает, гипертрофируется дыхательная мускулатура и кардиомиоциты. В клетках растет количество митохондрий и активность ферментов дыхательной цепи. В условиях хронической гипоксии в жизненно важных органах (например, мозг) увеличивается как емкость мозговых артерий и капилляров, так и васкуляризация тканей вследствие ангиогенеза.

При хронической гипоксии происходят структурно-функциональные изменения тканей компенсаторного и репаративного характера. Установлено, что дефицит макроэргов, обусловленный гипоксией, способствует усилению синтеза нуклеиновых кислот и белков. Усиливаются пластические процессы, лежащие в основе гипертрофии кардиомиоцитов и дыхательных мышц. Вместе с тем, параллельно с ростом активности эндогенной энергетической системы клетки (рост числа митохондрий, активация ферментов дыхательной цепи), функционирование дыхательной и сердечно-сосудистой систем становится более экономным.

В рамках хронической гипоксии снижается продукция тиреотропного и тиреоидных гормонов, что ведет к снижению интенсивности основного обмена с уменьшением потребностей клеток в кислороде. Установлено, что гипоксия индуцирует активацию ферментов антиоксидантной системы (супероксиддисмутаза, каталаза) для нейтрализации продуктов перекисного окисления липидов, которые могут повредить клетку.

При различных типах гипоксий компенсаторные механизмы различаются – например, гипоксическая гипоксия вызывает рост минутного объема сердца, а при циркуляторной гипоксии, обусловленной снижением сократительной способности сердца, реализация этого компенсаторного механизма становится невозможной. При респираторной гипоксии снижена способность компенсаторных реакций дыхательного аппарата, при гипоксии, вызванной анемией (например, арегенеративная анемия) отсутствует реакция на эритропоэтины, а при циркуляторной гипоксии невозможны сосудистые реакции.

Гипоксия – сильный стрессорный фактор, который стимулирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему с гиперсекрецией глюкокортикоидов, которые активируют ферменты дыхательной цепи и стабилизируют лизосомальные мембраны, задерживая выход из этих органелл гидролаз, предупреждая аутолиз клетки.

Патогенное действие гипоксии. При выраженных гипоксиях адаптивно-компенсаторные механизмы становятся недостаточными, развивается декомпенсированная гипоксия, характеризующаяся биохимическими, функциональными и структурными нарушениями. Конечный результат этих нарушений – повреждения клеток, подверженных гипоксии. Это клеточные повреждения гипоксического, гипонутрицинного, гипоэнергетического и ацидотического характера. Повреждения клеток при гипоксии представляют собой типичные патологические клеточные процессы с определенными особенностями в различных органах.

В основе всех гипоксических повреждений клеток лежит недостаток макроэргов, ограничивающий способность клеток поддерживать гомеостаз. Гликолиз незначительно компенсирует недостаточность окислительных процессов, но он важен лишь для клеток мозга и сердца. Механизм клеточных повреждений в условиях дефицита макроэргов состоит в нарушении селективного транспорта ионов через клеточную мембрану, как энергозависимого процесса. В результате, ионы Na накапливаются внутриклеточно, а из клеток выходят ионы K, что ведет к снижению мембранного

потенциала и к нарушению возбудимости нервных и мышечных клеток. Вместе с ионами Na в клетки проникает избыток воды, способствуя набуханию клеток и осмотическому цитолизу. Внутриклеточно в гиалоплазме накапливаются и ионы Са, которые активируют фосфолипазу A_2 митохондрий, деградируя мембранные фосфолипидные комплексы, еще глубже нарушая функцию ионных насосов и функции митохондрий. Активированные АТФ-азы разрушают макроэргические соединения, усугубляя энергодефицит, а активация эндонуклеаз инициирует апоптоз.

Стресс-синдром, развивающийся при острой гипоксии, кроме положительных эффектов, определяемых гиперсекрецией глюкокортикоидов, индуцирует и нежелательные эффекты: катаболизм белков, отрицательный азотистый баланс, мобилизацию липидных резервов организма.

Повреждающее действие на клетки имеют и продукты перекисного окисления липидов, процесс, активизирующийся при гипоксии. Ацидоз и продукты перекисного окисления липидов повышают проницаемость лизосомальных мембран и способствуют выходу гидролаз, вызывающих аутолиз клетки.

Как результат метаболических расстройств на клеточном уровне появляются и функциональные нарушения, проявляющиеся соответствующими клиническими симптомами в соответствии со спецификой органа.

Клетки мозга очень чувствительны к гипоксии, так как, 20% всего количества кислорода, доставляумого в организм, потребляются мозгом. При гипоксии растет проницаемость мозговых капилляров, что может служить причиной развития отека мозга. Прекращение на 2-3 минуты доставки кислорода ведет к нейрональным нарушениям и появлению очагов некроза на уровне коры головного мозга и мозжечка. При хронической гипоксии в мозге появляются клеточные дистрофии на корковом и подкорковом уровнях, а также отек мозга.

Миокард использует часть энергии, вырабатываемую за счет процессов анаэробного гликолиза, которая может обеспечить энергетические его потребности всего на несколько минут. Запасы гликогена в миокарде расходуются быстро. Уже через 3-4 минуты аноксии сократительная способность миокарда снижается. Гликолиз приводит к накоплению лактата, развивается метаболический ацидоз, ведущий к снижению активности ферментов дыхательной цепи и моноаминоксидазы. В миокарде при гипоксии развивается жировая дистрофия.

В *почках* в рамках гипоксии определяется некробиоз и некроз эпителиоцитов почечных канальцев, что ведет к почечной недостаточности.

В *печени* также регистрируется некроз гепатоцитов с последующим склерозированием органа.

Такие же патологические клеточные процессы разворачиваются и в других паренхиматозных органах.

Клинические проявления гипоксии. Симптоматология острой гипоксии определяется нарушениями функций жизненно важных органов. Нарушение активности ЦНС проявляется головной болью, эйфорией, неадекватным поведением и др. Эти симптомы обусловлены нарушением процессов торможения в коре мозга. Параллельно уменьшается тормозное влияние коры мозга на подкорковые структуры. Появляются тошнота, рвота, нарушения координации движений, судороги. Дыхание становится периодическим, снижается сердечная деятельность и тонус сосудов.

При снижении парциального давления кислорода в артериальной крови до 40-20 мм рт. ст. наступает *мозговая кома* с потерей функций коры мозга, подкорковых структур и бульбарных центров. При парциальном давлении кислорода в артериальной крови ниже 20 мм рт. ст. происходит мозговая смерть и смерть организма.

23.2. Общая гипероксия

Гипероксия – повышение давления кислорода в тканях как результат избыточного притока кислорода к клеткам или уменьшения его потребления.

В обычных условиях на уровне моря парциальное давление кислорода в атмосфере около 160 мм рт. ст., а в альвеолярном воздухе, в артериальной крови и интерстициальной жидкости проксимальной области капилляров – только 100 мм рт. ст. Вследствие захвата и потребления кислорода клетками, его давление в венозной крови падает до 40 мм рт. ст. Установлено, что давление 100 мм рт. ст. оптимально для биологических структур, а рост оксигенации среды потенциально вреден из-за образования активных форм кислорода и пероксидации веществ организма с индукцией клеточных повреждений. Патогенное действие гипероксии на организм может проявиться как при техногенном использовании кислорода (гипербария на глубине), так и ятрогенном - применение гипероксии в терапевтических целях. Это требует знания патогенеза вредного влияния гипероксии, а также изучения внутренних механизмов защиты и выработки принципов коррекции побочных эффектов гипербарического кислорода.

Этиология гипероксии. Все факторы, ведущие к гипоксии, можно классифицировать в зависимости от патогенетического механизма на несколько классов.

1. Факторы, повышающие приток кислорода к клеткам:

а) повышение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе ассоциированное с нормальным, повышенным или пониженным атмосферным давлением (соответственно гипероксия нормобарическая, гипобарическая и гипербарическая);

б) возрастание транспорта кислорода к тканям в условиях нормального парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе (легочная гипервентиляция, усиление системного или регионального кровотока).

2. Факторы, снижающие потребление кислорода клетками (ферментные и субстратные нарушения).

Патогенез гипероксии различается в зависимости от механизма действия этиологических факторов.

При увеличении парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе наблюдается *экзогенная гипероксия*, характеризующаяся полным насыщением гемоглобина кислородом на уровне легочных капилляров (концентрация оксигемоглобина становится равной 100% вместо 96% в норме) и, кроме того, в крови растворяется дополнительное количество кислорода, пропорциональное степени роста давления кислорода в альвеолах. Так, 100 мл артериальной крови в нормобарических условиях содержит только 0,3 мл растворенного кислорода, в то время как при гипербарии – 2-6 мл O_2/100 мл крови.

Эндогенная гипероксия – рост парциального давления кислорода на уровне клетки в условиях нормального содержания O_2 во вдыхаемом воздухе. Эндогенная

гипероксия от *гипервентиляции* появляется в условиях усиления альвеолярной вентиляции (возможна и в условиях искусственной вентиляции легких смесью газов с повышенным содержанием кислорода), что ведет к росту pO_2 в альвеолярном воздухе (которое может приблизиться к 160 мм рт. ст.), а в артериальной крови имеет место сатурация гемоглобина кислородом и дополнительное растворение кислорода в плазме крови.

Гипердинамическая гипероксия появляется в рамках усиления системной гемодинамики (увеличение сердечного выброса и притока крови к органам вместе с избыточной доставкой кислорода, которая превышает реальные потребности). Характеризуется обычной сатурацией гемоглобина артериальной крови (около 96%), обычным количеством кислорода, растворенным в плазме, но, из-за увеличения линейной и объемной скорости кровотока, растет концентрация оксигемоглобина в венозной крови (артериализация венозной крови, уменьшение артерио-венозной разницы кислорода).

Реактивная гипероксия развивается при усилении региональной циркуляции крови (артериальная гиперемия) и сходна с гипердинамической гипероксией, но носит локальный характер.

Дисметаболическая гипероксия – результат нарушения утилизации кислорода при адекватном притоке кислорода. Встречается при нарушении синтеза или активности ферментов дыхательной цепи в митохондриях (гистотоксическая гипероксия), при недостаточности окислительного субстрата в клетке (субстратная гипероксия).

Проявления. Гипероксия проявляется компенсаторными, защитными реакциями и патологическими процессами, разворачивающимися на различных уровнях организма.

Компенсаторные реакции при гипероксии состоят в сохранении нормального давления кислорода в клетках в условиях гипероксии на различных уровнях транспорта кислорода. Например, гипероксия ведет к спазму мозговых сосудов. Защитные реакции против гипоксии состоят в инактивации активных форм кислорода, образующихся при гипоксии. Защитные механизмы включают различные ферменты и антиоксидантные вещества эндогенного и экзогенного происхождения – супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидазы, глютатионредуктаза, церулоплазмин, α-токоферол, селениты.

Гипероксия считается *компенсированной* тогда, когда рост парциального давления кислорода в его транспортной цепи не ведут к росту содержания O_2 в клетках (существует гипероксемия, но не развивается клеточная гипероксия). *Субкомпенсированная* гипероксия представляет собой состояние, когда наблюдается клеточная гипероксия, однако усиление антиоксидантной системы позволяет нейтрализовать активные формы кислорода, предотвращая клеточные повреждения. *Декомпенсированная* гипероксия наблюдается при истощении антиоксидантной системы, свободные радикалы кислорода не нейтрализуются и продукты перекисного окисления липидов, протеинов, нуклеопротеидов накапливаются, обуславливая повреждение клетки.

В лечебных целях гипероксия применяется только в условиях гипероксибарии – вдыхание кислорода под терапевтическим давлением в 2, максимум 3 атмосферы. При гипероксибарии, наряду с полной сатурацией гемоглобина кислородом, растет и количество кислорода, физически растворенного в плазме, что позволяет обогатить ткани кислородом даже в условиях, когда скорость кровотока в капиллярах мала

(венозная гиперемия, ишемия). Так, гипербарическая оксигенация компенсирует любой тип гипоксии (за исключением гистотоксической), особенно гипоксии, обусловленные уменьшением концентрации гемоглобина в крови либо при блокировании молекулы гемоглобина (гемоглобинотоксическая анемическая гипоксия), за счет повышения содержания кислорода, растворенного в плазме, лимфе, тканевой жидкости. Посредством гипербарической оксигенации обеспечиваются метаболические потребности клеток, даже в условиях снижения тока крови на уровне микроциркуляции.

Кислород под давлением действует на все органы, ткани, клетки и внутриклеточные структуры. В зависимости от интенсивности кислородозависимых реакций, гипероксия может иметь как положительные, так и токсические эффекты, определяемые возросшим окислительным потенциалом кислорода под давлением.

Патогенное действие гипероксии заключается в избыточном образовании активных форм кислорода, пероксидации эндогенных веществ, изменении структуры и функциональных нарушениях клеток, органов, систем.

В условиях гипероксии интенсивно образуются свободные радикалы кислорода – супероксидный анионрадикал (O_2^-), синглетный кислород ($^1O_2$), гидроксильный радикал (OH^-), которые повреждают мембранные фосфолипиды с образованием липидных перекисей и инициацией цепных перекисных реакций. Вредные эффекты состоят в разрушении цитоплазматических мембран и внутриклеточных структур, изменении конформационной структуры белков, нарушении структуры ДНК, РНК, повреждении цитоплазматической мембраны с нарушениями осмотического, электролитного клеточного гомеостаза, с нарушениями электрогенеза, набуханием и цитолизом клеток.

Повреждение митохондриальных мембран, саркоплазматического ретикулума и лизосом ведут соответственно к нарушению процессов окислительного фосфорилирования и энергогенеза, к деградации рибосом с нарушением синтеза белка, к выделению лизосомальных ферментов с аутолизом и индукцией необратимых нарушений в клетках до некроза.

Одновременно с этим, под влиянием гипербарического кислорода блокируются ферменты дыхательной цепи (цитохромоксидаза, дегидразы), ингибируется активность оксидоредуктаз, вследствие чего клетки теряют способность утилизировать кислород – наступает тканевая гипоксия, которая ведет к нарушению функций и структуры клеточных мембран и внутриклеточных органелл.

Клеточные патологические гипероксические процессы (повреждения клетки, некроз) ведут к патологическим процессам в тканях, органах и системах с последствиями для всего организма (воспаление, реакция острой фазы, лихорадка).

Самые чувствительные структуры к действию гипероксии (в порядке убывания): нервная система, печень, яички, почки, легкие, мышцы. Этот феномен определяется различной интенсивностью метаболизма в этих органах, состоянием антиоксидантных систем каждого вида клеток.

При действии гипероксии нарушается функция ЦНС как следствие нейрональных нарушений, появляются очаги некроза, нарушаются электрофизиологические процессы, возможны судороги.

Клеточные гипероксические повреждения в легких проявляются распвдом и снижением количества сурфактанта на поверхности альвеол, снижением содержания фосфолипидов в клеточных мембранах, окислением сульфгидрильных групп белков,

деструкцией эпителиоцитов воздухоносных путей и альвеолоцитов с последующим воспалением (бронхиты, альвеолиты), отеком легкого, нарушением процесса диффузии на уровне альвеоло-капиллярного барьера. Так образом, гипероксия может вести к респираторной гипоксии.

Проведенные исследования выявили клеточные повреждения со снижением функции сердца в условиях гипероксии, снижение систолического объема, рост периферического сопротивления сосудов, уменьшение скорости кровотока на уровне микроциркуляции. Гипероксибария повышает проницаемость сосудов, индуцирует дистрофические изменения на уровне эндотелиоцитов и миоцитов сосудов, изменяет реологические свойства крови с агрегацией эритроцитов.

В системе крови повышается проницаемость мембраны эритроцита вплоть до гемолиза. В условиях гипероксии повышается сродство гемоглобина к кислороду. Кривая диссоциации оксигемоглобина в перенасыщенной кислородом среде сдвигается влево, так как отдача кислорода оксигемоглобином зависит от содержания кислорода в тканях. В условиях гипероксии ткани насыщены кислородом растворенным в плазме крови, в то время как оксигемоглобин не диссоциирует и, оставаясь связанным с кислородом, не ассоциирует двуокись углерода, что способствует его накоплению в тканях с развитием ацидоза. Этот процесс происходит и благодаря снижению активности гликолитических систем в эритроцитах и снижению содержания в них 2,3-глицерофосфата.

Описанные патологические процессы на уровне органа (легкие, сердце, костный мозг и др.), в свою очередь, ведут к интегральным патологическим процессам – респираторная, циркуляторная, анемическая, гипоксия, гиперкалиемия за счет выхода ионов калия из поврежденных клеток.

Особую важность при экстремальной гипероксии (при превышении терапевтического режима) занимает ацидоз, патогенез которого следующий: при избыточном давлении кислорода во вдыхаемом воздухе имеет место растворение его в плазме крови в количестве, достаточном для обеспечения окислительных процессов в тканях. По этой причине, на уровне капилляров большого круга оксигемоглобин не диссоциирует и, соответственно, не образуется карбогемоглобин – транспортная форма диоксида углерода. Наступает гиперкапния, которая ведет к опасному ацидозу.

Итак, гипероксия индуцирует рост парциального давления кислорода в крови с насыщением тканей кислородом, но при длительном действии наступает смешанная гипоксия со всеми специфическими последствиями. Этот факт требует особого внимания со стороны врача, а также и защитных терапевтических мер при применении гипероксибарии, так как наряду с положительными эффектами появляются и многие опасные эффекты, обусловленные высоким окислительным потенциалом кислорода с необратимыми клеточными повреждениями и патологическими процессами в органах.

24. НАРУШЕНИЯ ТЕПЛОВОГО ГОМЕОСТАЗА

Гомеотермия представляет собой поддержание постоянной температуры тела и обеспечивается деятельностью нервных теплорегуляторных центров и эффекторными системами посредсьвом поддержания равновесия между теплообразованием и теплоотдачей.

Нарушения теплового гомеостаза проявляются общей гипертермией и гипотермией.

24.1. Гипертермия

Гипертермия представляет собой интегральный патологический процесс у теплокровных животных и человека как следствие нарушения равновесия между теплообразованием и теплоотдачей с абсолютным либо относительным преобладанием теплообразования и ростом температуры тела выше 37°С.

Причинами гипертермии являются повышенная температура окружающей среды, интенсификация процессов теплообразования и снижение способности организма отдавать лишнее тепло.

Патогенез гипертермии заключается в нарушении теплового равновесия с абсолютным или относительным преобладанием теплообразования над теплоотдачей. Возможны, по крайней мере, три патогенетических варианта гипертермии: чрезмерное поступление тепла из окружающей среды и относительно недостаточная теплоотдача; абсолютное увеличенное теплообразования и относительно недостаточная теплоотдача; абсолютное снижение теплоотдачи при нормальном уровне теплообразования.

Стадии гипертермии. Гипертермия проходит в своей эволюции две стадии: компенсаторную стадию с сохранением теплового гомеостаза и стадию декомпенсации, в которой наступает собственно гипертермия.

Стадия компенсации наступает от момента действия этиологических факторов и включения адаптивных механизмов организма. Стратегия адаптивных реакций состоит в ограничении теплообразования и увеличении теплоотдачи.

Ограничение теплообразования осуществляется частичной ингибицией активирующих нервных структур (преимущественно, симпатической нервной системы) и секреции катаболических гормонов с последующим ослаблением экзотермических, теплообразующих процессов.

Интенсификация теплоотдачи осуществляется различными реакциями. В компенсаторный период имеет место увеличение периферического кровотока за счет расширения периферических сосудов, что приводит к увеличению теплоотдачи в десятки раз путем проведения и иррадиации. Одновременно, периферическая вазодиллятация уменьшает сопротивление сосудов, что приводит к артериальной гипотонии и рефлекторной тахикардии. Дыхание становится частым, наступает гипервентиляция с усиленным выведением из организма углекислого газа. В то же время, при внешней температуре равной температуре тела, теплоотдача за счет проведения и иррадиации ограничена. В таких условиях единственным путем отдачи лишнего тепла остается увеличение потоотделения. При испарении 1 г воды расходуется около 580 кал. Учитывая тот факт, что максимальное потоотделение в течение 24 часов может составить 10-12 литров, становится ясной важность и эффективность этого механизма в теплоотдаче. Обильное потоотделение чревато тяжелой дегидратацией и обессоливанием организма. В этих условиях происходит секреция пота с низкой концентрацией хлорида натрия. Это предотвращает значительные потери солей и возможные нарушения электролитного гомеостаза, которые могут быть более опасны для организма, чем сама гипертермия. Следует отметить, что возрастание относительной влажности атмосферного воздуха до 100% устраняет и этот механизм теплоотдачи, что приводит к нарушениям теплового гомеостаза.

Декомпенсированная стадия или собственно гипертермия наступает при постепенном истощении и недостаточности адаптивных реакций. Она характеризуется нарушением теплового равновесия – преобладанием теплообразования над теплоотдачей. В результате, температура тела начинает повышаться. наступает собственно гипертермия.

Декомпенсированная стадия характеризуется не только повышением температуры тела (термический шок). Наступают нарушения водно-солевого и кислотно-щелочного равновесия как следствие напряжения механизмов теплоотдачи – потоотделения и легочной гипервентиляции. Значительные потери воды и солей приводят к дегидратации и тяжелым электролитным нарушениям. Чрезмерное расширение периферических сосудов может привести к вазогенному коллапсу, потере сознания, тепловым отекам.

Таким образом, гипертермию можно рассматривать как следстви истощения и «поломки» механизмов теплорегуляции в сочетании с нарушениями гомеостаза вследствие чрезмерного напряжения приспособительных реакций.

Тепловой обморок представляет собой потерю сознания на фоне внезапного снижения артериального давления при чрезмерной вазадиллятации или сосудистого коллапса.

Тепловой отек локализуется преимущественно в нижних конечностях и возникает в результате расширения сосудов, нарушений водно-электролитного баланса и потребления больших количеств воды без солей, что приводит к гипоосмолярной дегидратации («водному отравлению»).

Дегидратация организма при гипертермии наступает в случае, когда объем потерянной жидкости при сильном и продолжительном потоотделении превосходят объем потребляемой жидкости. Вследствие дегидратации первоначально появляется компенсаторная олигурия; и только в случае, когда это становится недостаточным для восстановления водного равновесия, падает объем интерстициальной жидкости с одновременным ростом её осмолярности, происходит выход воды из клеток – наступает гиперосмолярная дегидратация клеток, которая проявляется жаждой, усталостью, головокружением, олигурией, лихорадкой, а в далеко зашедших случаях наступают смерть.

Особое значение в патогенезе гипертермии занимают потери солей и *электролитные нарушения*, которые происходят тогда, когда потери солей превосходят их потребление. Хотя при потоотделении легко теряется как натрий, так и калий, гипонатриемия является основным электролитным нарушением, которое снижает осмолярность внеклеточной жидкости, вызывает внеклеточную дегратациию и внутриклеточную гипергидратациию. Впоследствии возникают специфические проявления для водно-электролитных нарушений - усталость, головная боль, мышечные спазмы, тошнота, рвота, пилороспазм, гастроинтестинльная атония с сокращением абсорбции воды из желудочного тракта.

Птогенез *мышечных спазмов* заключается в потере внеклеточной жидкости, гиповолемии (до 50% объема циркулирующей крови), гемоконцентрации, микрогемоциркуляторных нарушениях, артериальной гипотензии. В результате устанавливается циркуляторная недостаточность, зачастую сопровождающаяся потерей сонания. Гиповолемия и гипотензия приводят к почечной недостаточности с задержкой азота,

увеличением концентрации мочевины в крови, которая усугубляется гемоконцентрацией. Таким образом, потери жидкости в процессе потоотделения, а в дальнейшем и рвоты, нарушает функции почек, появляется гиперазотемия, которая еще больше осложняет диспептические нарушения.

Другим важным патогенетическим фактором в стадии декомпенсации является *ангидроз* – отсутствие потоотделения в теплой среде. Ангидроз возникает в результате истощения процесса потоотделения и критической дегидратации, несовместимой с жизнью. Ангидроз приводит к неконтролируемому повышению температуры тела, которая приводит к термическому шоку, коме и смерти.

Тепловой шок характеризуется тяжелыми церебральными нарушениями и отсутствием потоотделения в результате «поломки» механизмов терморегуляции, повышением температуры тела и поддержанием гипертермии (41- 41°С). Таким образом, термический шок обусловлен потерями воды и солей, истощением и прекращением потоотделения, что поддерживает повышенную температуру тела. Установлению термического шока способствуют такие факторы, как теплая одежда, не соответствующая окружающей среде, интенсивная физическая работа в закрытых помещениях с повышенной температурой, повышенная температура атмосферного воздуха, продолжительное действие солнечных лучей, повышенное давление и влажность воздуха, отсутствие движения воздуха и др. Термический шок чаще всего возникает при физической нагрузке, поскольку при интенсивной мышечной работе продуцируется большое количество дополнительной теплоты. Другими эндогенными факторами, способствующими термическому шоку, являются ожирение, возраст, алкоголизм, сердечные, легочные, печеночные поражения, хронические интоксикации.

Последствиями гипертермии являются клеточные патологические процессы (клеточные повреждения, некроз клеток), интегральные патологические процессы (обезвоживание, электролитные дисгомеостазы, циркуляторная недостаточность, шок, дыхательная недостаточность, кома, смерть организма).

24.2. Гипотермия

Гипотермия представляет собой интегральный патологический процесс, характеризующийся нарушением терморегуляции и уменьшением температуры тела ниже 36,5°С. Различают три гипотермических состояния: патологическая гипотермия, возникшая вследствие продолжительного действия пониженной температуры окружающей среды; медицинская гипотермия, используемая в терапевтических целях, для анестезии и при хирургических вмешательствах; физиологическая гипотермия, которая появляется у ряда млекопитающих в холодное время года.

Гипотермия может наступить в результате значительного снижения теплообразования, интенсификации теплоотдачи или от действия обоих механизмов. Во всех случаях гипотермии теплоотдача абсолютно или относительно преобладает над теплообразованием.

Теплообразование уменьшается в случае иммобилизации тела, в частности, у больных со строгим постельным режимом. У маленьких детей и пожилых людей несовершенная терморегуляция может привести к гипотермии во сне. В патологических случаях гипотермия, в результате уменьшения теплообразования, наступает при

травматическом шоке, сильных кровотечениях, инфекционных болезнях (дизентерия), продолжительных хронических заболеваниях с дефицитом незаменимых веществ и метаболическими нарушениями (голодание, сахарный диабет, микседема, почечная и печеночная недостаточность), при повреждениях нервной системы, сопровождающимися вазомоторными нарушениями или параличами. Интенсификация теплоотдачи с одновременным уменьшением теплообразования способствуют резкому падению температуры до значений несовместимых с жизнью. Так происходит при утомлении, физическом истощении, алиментарной дистрофии. Гипотермия в состоянии опьянения объясняется тем, что алкоголь расширяет периферические сосуды и ингибирует центр терморегуляции.

Патологическая гипотермия чаще всего является следствием усиления теплоотдачи на фоне изначально нормального теплообразования (например, в случае пониженной температуры и повышенной влажности атмосферного воздуха, сильного ветра, ношение легкой одежды, неадекватной низкой температуре окружающей среды и т.д.).

В развитии патологической гипотермии различают две стадии: компенсированную и декомпенсироаванную.

Компенсаторная стадия характеризуется поддержанием температуры тела в пределах нормы благодаря реакциям по перестройке терморегуляции.

Адаптивные реакции включают механизмы физической терморегуляции, направленные на ограничение теплоотдачи. Так, спазм периферических сосудов и уменьшение периферического кровотока уменьшают отдачу тепла проведением, конвекцией и иррадиацией. Значительное уменьшение периферического кровотока снижает температуру кожи и подкожных тканей, что может вызвать различные метаболические нарушения, повышение проницаемости сосудистой стенки и клеочных мембран, внутриклеточную дегидратацию, отморожение с механическим разрушением тканей. В условиях пониженной температуры покровов прекращается потоотделение. Вдобавок, у животных, «взъерошивание шерсти» образует теплоизоляционный слой, что значительно ограничивает теплоотдачу. У человека эта реакции сохранилась в рудиментарной форме (“гусиная кожа”). Другой реакцией является специфическая поза (“поза эмбриона”, “клубка”). Это снижает теплоотдачу за счет уменьшения поверхности тела, контактипующей с окружающей средой.

При продолжительном действии холода включаются химические механизмы терморегуляции, обеспеченные нервно-гуморальными реакциями, направленными на интенсификацию теплообразования. Растет мышечный тонус, появляется дрожь, которая обеспечивает интенсивное теплообразование. Усиливается выделение адреналина из мозгового вещества надпочечников с интенсификацией гликогенолиза в печени и мышцах. Глюкокортикоиды стимулируют неоглюкогенез и, таким образом, увеличивают уровень глюкозы в крови. Гормоны щитовидной железы разобщают окисление и фосфорилирование, что увеличивает потребление кислорода и высвобождение энергии в форме тепла, что вызывает быстрое нагревание организма, но, в то же время, не может обеспечить продолжительную адаптацию к холоду, поскольку уменьшается образование макроэргов и обеспечение энергией жизненных процессов. При истощении компенсаторных реакций механизмы терморегуляции становятся неспособными обеспечивать термический гомеостаз, температура тела начинает падать, хотя пот-

ребление кислорода остается интенсивным вплоть до далеко зашедшей гипотермии, когда интенсивность метаболизма падает параллельно с падением температуры тела.

Декомпенсированная стадия характеризуется постепенным падением температуры вопреки максимальному напряжению механизмов терморегуляции. Падение базальной температуры у человека до 30–32°С сопровождается тяжелыми, но еще обратимыми, функциональными нарушениями: одышкой, нарушениями сердечной деятельности, повышением артериального давления и скорости циркуляции, дрожью и интенсивным катаболизмом. По мере дальнейшего падения температуры тела уменьшаются частота и сила сердечных сокращений, в то время как артериальное давление остается высоким благодаря вазоконстрикции и повышенному периферическому сопротивлению, скорость кровотока значительно уменьшается. Уменьшается частота и амплитуда дыхательных движений, появляется сонливость, произвольные движения вялы, исчезает дрожь, постепенно наступает мышечная ригидность, человек теряет сознание, зрачковый и периферические рефлексы ослаблены. Если температура падает ниже 26°С, ингибируются все жизненные функции организма: энергетический метаболизм опускается до минимума, нарушается сердечная деятельность из-за фибрилляции желудочков, дыхание становится поверхностным и периодическим, наступает гипоксия, слабеет мышечный тонус, исчезают спинные рефлексы. Смерть наступает после прекращения дыхания. Последствиями гипотермии являются клеточные и тканевые патологические процессы (гипоксические, гипоэнергетические, гипотермические клеточные повреждения, некроз, воспаление) и интегральные патологические процессы (недостаточность кровообращения, дыхательная недостаточность, шок, кома, смерть организма).

25. ШОК

Шок представляет собой интегральный типовой патологический процесс, характеризующийся стойкой генерализованной гипоперфузией органов с развитием аноксии, недостаточности питания, клеточных повреждений и недостаточности жизненноважных органов.

В состоянии покоя кровообращение характеризуется определенным минутным объемом кровообращения (МОК; дебит сердца) и определенным объемным кровотоком в органах. Дебит сердца представляет общий объем крови, выбрасываемый каждым желудочком (правым и левым) за одну минуту и подсчитывается путем умножения систолического объема (равного у взрослого человека около 80 мл) на частоту сердечных сокращений (около 70 в минуту). Таким образом, нормальный МОК у взрослых в покое составляет около 5600 мл крови за минуту.

Перфузия органов кровью характеризуется органным дебитом крови, который представляет собой объем крови, проталкиваемый через орган за 1 минуту.

МОК распределен по органам неравномерно и зависит от актуальных потребностей в соответствии с выполняемой функцией. Так, для нормального функционирования органов, их перфузия и потребление кислорода за минуту в покое должны составлять (см. таб.).

Снижение перфузии ниже указанных значений – гипоперфузия, ведет к уменьшению поступления к органам кислорода (гипоксия) и питательных веществ (гипо-

ОРГАНЫ	ПЕРФУЗИЯ	КОЛ-ВО КИСЛОРОДА
Органы брюшной полости	1400мл/мин	58 мл кислорода
Почки	1100мл/мин	16 мл кислорода
Мозг	750мл/мин	46 мл кислорода
Сердце	250мл/мин	27 мл кислорода
Мышцы	1200мл/мин	70 мл кислорода
Кожа	500мл/мин	5 мл кислорода
Остальные органы	600мл/мин	12 мл кислорода

нутриция) и недостаточному выведению из них катаболических шлаков. Итак, прямыми последствиями гипоперфузии органов являются гипоксия, гипонутриция и гипоэнергогенез, накопление в органах метаболитов с развитием ацидоза.

Для каждго органа существуют критические показатели объема перфузии, концентрации кислорода, питательных веществ и катаболических шлаков. Смещение данных параметров за допустимые границы несовместимы с жизнью и ведет к клеточным повреждениям. Следует отметить, что величина критических значений гомеостатических показателей конкретны для каждого органа. Существует определенная иерархия устойчивости органов к этим факторам. Например, самыми чувствительными к дефициту кислорода и питательных веществ являются (в убывающем порядке) мозг, миокард, почки, печень, поджелудочная, кишечник и т.д. Прогрессирующее уменьшение перфузии ведет к нарушеню функции жизненноважных органов с развитием полиорганной недостаточности, что и составляе, в совокупности, шок.

Этиология и патогенез шока. Этиологические факторы шока (шокогеннные факторы) многочисленны и классифицируются согласно основному патогенетическому эффекту, вызвавшему гипоперфузию жизненоважных органов.

К этиологическим факторам шока относятся следущие:

а) г*иповолемические факторы* – вызывают гипоперфузию путем уменьшения объема циркулирующей крови (геморрагии, дегидратация, массивные отеки, секвестрация крови в определенных отделах сосудистого русла);

б) к*ардиогенные факторы* - вызывают гипоперфузию посредством нарушения насосной функции сердца (инфаркт миокарда, желудочковая фибрилляция), посредством нарушения диастолического наполнения сердца (тампонада сердца) либо нарушением ритма сердца (тахикардия, блокады);

в) в*азогенные, вазоплегические факторы* - вызывают паралич сосудов и гипоперфузию путем первоначального повреждения кровеносных сосудов с уменьшением сосудистого тонуса (бактериальные эндотоксины, эндогенные биологически активные вещества, экзогенные токсины); уменьшение сосудистого тонуса ведет к падению артериального давления, уменьшению скорости циркулирующей крови и, в итоге, к гипоперфузии;

г) р*еогемодинамические фкторы* – вызывают гипоперфузию благодоря ухудшению реологических свойств крови (увеличение вязкости крови, агрегация, аглютинация, коагуляция крови, слажд-эффект и т.д.), увеличению сопротивления кровотоку, уменьшению линейной и объемной скорости кровотока с последующей гипоперфузией.

Итак, главным механизмом, посредством которого многочисленные факторы

вызывают шок – это замедление органной гемоциркуляции с развитием четырех главных патогенетических фаторов: гипоперфузии, гипоксии, гипонутриции, гиперконцентрации катаболитов. Все перечисленные патогенетические факторы и вызывают клеточные повреждения со специфическими и неспецифическими проявлениями характерными для каждого органа.

Таким образом, шок представляет собой совокупность первичных общих нарушений гемоциркуляции как следствие действия шокогенных факторов плюс вторичные клеточные повреждения как результат локализации потологических процессов в органах и третичные общие патологические эффекты в результате генерализации клеточных повреждений. Общая схема патогенеза шока может быть представлена следующей схемой: шокогенный фактор => общие дисгомеостатазы => клеточные повреждения => общие дисгомеостазы.

Реверберация (повторение по замкнутому кругу) этих причинно-следственных процесов ведет к замыканию порочных кругов и развитию патологических эффектов по порогрессирующей спирали вплоть до смерти организма.

Последовательность патогенетичекских процессов (причинно-следственная патогенетическая цепь) различна при действии разных шокогенных факторов. Например, гиповолемические факторы уменьшают объем цмркулирующей крови и впоследствии вызывают: уменьшение венозного притока к сердцу => уменьшение диастолического наполнения желудочков => уменьшение систолического объема => уменьшение дебита седца => уменьшение скорости циркуляции крови => гипоперфузия органов. Кардиогенные факторы инициируют эту же патогенетическую цепь путем уменьшения систоличекого объема. Сосудистые факторы расширяют кровеносные сосуды, создавая диспропорцию между возросшей емкостью сосудов и недостаточным объемом крови, необходимого для поддержания артериального давления в этих условиях. Впоследствии падает артериальное давлние, уменьшается венозный приток к сердцу и, в конце концов, снижается и перфузия органов.

Проявления шока. В картине шока чётко проявляются изменения общего и местного характера. К общим состояниям, вызвавшими шок (гиповолемия, сердечная недостаточность, сосудитсая недостаточность, гемореологические нарушения) присоединяются нарушения периферической гемоциркуляции, внешнего дыхания, гомеостаза крови, нарушения метаболизма, кислотно-щелочного состояния и терморегуляции, дисгидрозы. На органном уровне происходит клеточная гипоксия, гипонутриция клеток, накопление промежуточных метаболитов, клеточный ацидоз и клеточные повреждения – мембранные, лизосомальные, митохондриальные повреждения, повреждения эндоплазмотического ретикулума и аппарата Гольджи, клеточные дистрофии, некроз, воспаление.

Компенсаторные реакции. В качестве ответа на дисгомеостазы, вызванные действием шокогенных факторов, развиваются различные компенсаторные реакции. Они носят различный характер в разные периоды шока – эректильном и торпидном .

В большинстве форм шока, за исключением геморрагического, в эректильной стадии происходит генерализованное возбуждение центральной нервной системы и симпатического отдела вегетативной нервной системы. Артериальная гипотензия - кардинальный патогенетический фактор в развитии шока, через барорецепторы сосудистого русла инициирует возбуждение симпатической нервной системы, гипер-

секрецию катехоламинов мозговым веществом надпочечников, вызывая гиперкатехоламинемию. Следствием данных компенсаторных реакций является спазм микрососудов, обладающих α-адренорецепторами – сосудов органов брюшной полости, кожи подкожножировой клетчатки, селезенки, почек, печени. В то же время сосуды органов с β- адренорецепторами - мозга, миокарда, малого круга кровообращения, не подвергаются вазоконстрикции. В результате происходтит централизация кровообращения с перераспределением крови к жизневажным органам и одновременным уменьшением кровоснабжения остальных органов («нежизненноважных»). Одновременно усиливаются и положительные кардиогенные ино-, батмо-, хронотропные эффекты адреномиметиков, вызывая тахикардию, которая призвана обеспечить минутный объем кровообращения (МОК) в условиях уменьшенного систолического объема.

Вследствие возбуждения симпатической нервной системы возникает стресс-реакция с активацией оси гипоталамус – аденогипофиз – кора надпочечников и гинерсекреция кортиколиберина, котрикотропина и глюкокортикоидов.

Гипоперфузия и ишемия почек ведет к активации ренин-ангиотензии-альдостероновой системы с последующим спазмом переферических микрососудов и гиперсекрецией альдостерона, интенсивной реабсорбцией натрия из первичной мочи, гипернатриемией и гиперсмолярностью плазмы крови. Гиперсмолярность возбуждает гипоталамические осмочувствительные клетки, что ведет к гиперсекреции вазопрессина с антидиуретическим действием.Это вызывает задержку воды в организме, поддержание объема циркулирующей крови и осмотического гомеостаза.

Гипоксемия вызывает учащенное дыхание с гипервентиляцией, с оптимальным насыщением крови кислородом в сосудах легких.

Острый недостаток кислорода в функционирующих клетках переключает метаболизм с аэробных 'механизмов на анаэробные, что обеспечивает клетку, хотя бы на короткое время, необходимой энергией.

Все перечисленные компенсаторные реакции с положительным биологическим значением, направленные на поддержание жизни в экстремальных условиях, содержат в себе также и потенциально неблагоприятные эффекты, которые усугубляют шок. Например, персистирующая гиперкатехоламинемия вызывает в большинстве т.н. «нежизненоважных» органах вазоконстрикцию, гипоксию и даже клеточные гипоксические повреждения. Гипоксия органов проявляется увеличением проницаемости сосудистой стенки, клеточными гипоксическими повреждениями со всеми последствиями; высвобождением калия в межклеточное пространтсво, а затем и в кровь, усилением анаэробных метаболичеких процессов с накоплением в клетках и в крови молочной кислоты (клеточный ацидоз, гиперлактацидемия). Тканевая гипоксия ведет к высвобождению гистамина из мастоцитов. Тканевый ацидоз ослабляет вазоконстриктикторное действие катехоламинов, а гистамин, высвобождаемый из тучных клеток, расширяет микрососуды и увеличивает проницаемость их стенки и фильтрацию в интерстиций внутрисосудитсой жидкости и белков плазмы крови. Как следствие всех перечисленных нарушений прекапиллярные микрососуды, наиболее чувствительные к адренергичекому действию, расширяются, в то время как посткапиллярные сосуды остаются спазмированными. Расслабление прекапиллярных сфинктеров одновременно с сохраняющимся спазмом посткапиллярных сфинктеров приводит к

чрезмерному накоплению крови в капиллярах из-за нарушения оттока - происходит секвестрация крови в капиллярах («внутрикапиллярная геморрагия»). Это вызывает увеличение гидростатического давления крови в капиллярях, усиливает процесс фильтрации жидкости и даже выход клеток из сосудов в интерстиций – происходит секвестрация жидкости и эритроцитов в интерстициальном пространстве («интерстициальная геморрагия»). В результате гиповолемия усугубляется и замыкается порочный круг: гиповолемия – секвестрация крови – гиповолемия, а централизация кровообращения сменяется децентрализацией.

Усиление анаэробных метаболических процессов, наряду с генерированием необходимой для клетки энергии, ведет к накоплению молочной кислоты и ацидотическим клеточным повреждениям, активации лизосомальных протеаз с усилением процессов клеточного аутолиза.

Гипервентиляция способствует чрезмерному выделению углекислого газа и присоединению к метаболическому ацидозу, вызванному молочной кислотой дыхательного алколоза в результате дефицита угольной кислоты.

Гиперсекрция альдостерона удерживает натрий в крови и интерстиции. В дальнейшем ионы натрия проникают в клетки с нарушенной проницаемостью мембран, провоцируя внутриклеточную гиперосмолярность и гипергидратацию, набухание и механическое повреждение клеток.

Вазопрессин усиливает реабсорбцию воды в собирательных трубочках почки, в результате чего возникает олигоанурия, что приводит к задержке в организме катаболитов с развитием нефрогенной интоксикации.

Сумма первичных и вторичных дисгомеостазов вызывает критическую гипоперфузию и жизненноважных органов, проявляющуюся клеточными потологичеккими процессами – клеточные повреждения, дистрофии, некроз, воспаление.

Патологичекие процессы в органах проявляются по-разному, соответственно нарушенным функциям.

В центральной нервной системе гипоксия нейронов и недостаток энергии вызывает нарушение нервных процессов с преобладанием деполяризирующего торможения. В результате нарушается вегетативное равновесие с установлением симпатоплегии.

В сердечно-сосудистой системе, наряду с перечисленными нервоначальными нарушенпями кровообращения (гиповолемия, уменьшенный систолический и минутный объем, артериальная гипотензия, тахикардия), парлич прекапиллярных сфинктеров одновременно со спазмом посткапиллярных приводит к секвестрации жидкости в так названном «третьем пространстве». Это приводит к децентрализации гемодинамики – скопление крови в «нежизненноважных» органах. Наступают тяжелые нарушения деятельности сердца – венозное полнокровие, капиллярный стаз, гипоксическая и ацидотичесая альтерация миокарда, сердечная недостаточность.

Реакция дыхательного аппарата проявляется последовательно одышкой, частым и поверхостным дыханием, периодическим дыханием, гипоканией, дыхательным алкалозом в сочетании с метаболическим ацидозом.

Патологические процессы в почках состоят в уменьшении гломерулярной фильтрации и гипоксической альтерации почечных эпителиоцитов с развитием почечной недостаточности.

Гипоперфузия и гипоксия печени сопровождается повреждением гепатоцитов,

уменьшенем метаболических функций печени, проявляющиеся гипопротромбинемией, гипоальбуминемией, усилением гликогенолитических и гликолитических процессов, истощением запасов гликогена, ацидозом, уменьшением синтеза мочевины и накоплением аммиака, гепербилирубинемией, нарушением барьерной функции печени и аутоинтоксикацией.

Поражение кишечника проявляются гипоксическим повреждением кишечного эпителия, увеличением проницаемости кишечной стенки, обильным проникновением в кровь промежуточных веществ пищеварения и микробных метаболитов, особенно эндотоксинов граммотрицательных бактерий с активацией медиаторов воспаления, клеточными и сосудистыми повреждениями – таким образом, одновременно с печеночной недостаточностью, развивается кишечная аутоинтоксикация.

При шоке имеют место и клеточные повреждения в поджелудрчной железе с аутоактивацией панкреатических ферментов, аутолизом железы, высвобождением в кровь панкреатических ферментов с развитием генерализованного эффекта – коллапса.

В крови поисходит гемоконцентрация с увеличением гематокрита и вязкости крови, гемореологические изменения – агрегация клеток, формирование сладжа, гемокоагуляция впоть до диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС). Среди биохимических изменений крови самыми существенными являются: гиперкатехоламинемия, гиперэнзимемия, гипогликемия, гиперлактацидемия, гипераммонемия, гиперазотемия, гипераминемия, гиперкалиемия, активация кининовой системы.

Непрерывное повторение циклов генерализации – локализации патологических процессов ведет к углублению шока и его переходу в необратимую стадию. Выход шока за пределы обратимости происходит при возникновении и накоплении клеточных повреждений. Таким образом, степень клеточных повреждений, происходящих при шоке, является показателем, разграничивающим обратимый и необратимый шок. Необратимость шока обусловлена повреждением кровеносных сусодов, истощением энергетических резервов, внутрисосудистым свертыванием крови, клеточными повреждениями, некрозом и клеточным аутолизом. Массивный объем клеточных необратимых повреждений, функциональная полиорганная недостаточность объясняет высокую летальность при шоке и необходимость коррекции функциональных нарушений до перехода в необратимую фазу.

Последствия шока очень тяжелые. Без коррекции шок имеет склонность к прогресированию в сторону необратимости, что угрожает жизни и может привести к смерти.

26. СМЕРТЬ ОРГАНИЗМА.

Наука, которая занимается изучением процесса умирания организма, называется *танатология,* а совокупность механизмов перехода от жизни к смерти составляет *танатогенез.*

Общий танатогенез – типичные механизмы и закономерности умирания общие для любых критических состояний организма, является одним из разделов патофизиологии. Специфический танатогенез – особенность процесса умирания в зависимости от патогенного фактора, нозологии, особенностей организма – это прерогатива клинических дисциплин.

Танатология включает различные аспекты: физиологические, теологические,

биологические, медицинские. Для врача профессиональный интерес представляют знание причин, ведущих к смерти, закономерностей перехода от жизни к смерти и последовательности изменения функций различных систем организма. Это делает возможным мониторинг процесса умирания со стороны врача, посредством регистрации клинических и параклинических показателей, определения границ обратимых и необратимых состояний, коррекции нарушений фкнкций с целью возвращения к жизни.

Смерть организма - это антипод жизни, естественная эволюция жизни с биологической точки зрения. Она представляет собой постепенное снижение интегративной деятельности центральной нервной системы с последующей дезинтеграцией организма, систем, органов, клеток, что заканчивается трансформацией живой материи в неживую.

Причины смерти. Танатогенные факторы – это патогенные факторы, которые необратимо повреждают мозг или жизненно важные системы организма с установлением абсолютной функциональной недостаточности.

Общий патогенез смерти. Главное патогенетическое звено смерти – это стойкое прекращение активности центральной нервной системы и функциональная и структурная дезинтеграция организма, систем, органов и клеток.

Учитывая зависимость интегративной деятельности нервной системы от других жизненно важных систем организма (дыхания, кровообращения, питания), процесс умирания может быть вызван как первичным прямым повреждением ЦНС, так и первичным повреждением других систем с вторичным вовлечением в процесс ЦНС. В обоих случаях, нарушения нервной активности и нарушения функций жизненно важных систем организма взаимно углубляют друг друга, образуя порочные круги, доводя до необратимых изменений со стремительным прогрессированием в сторону дезинтеграции организма.

Процесс умирания протекает по двум патогенетическим путям:

1) первичное повреждение ЦНС => недостаточность нервной деятельности => нейрогенные нарушения жизненно важных систем => недостаточность жизненно важных систем => общие нарушения гомеостаза => вторичные повреждения ЦНС => и т.д.;

2) первичное поражение жизненно важных систем организма => недостаточность жизненно важных систем => общие нарушения гомеостаза => вторичные повреждения ЦНС => недостаточность нервной активности => вторичные нейрогенные нарушения жизненно важных систем => и т.д.

Из нарушений функций жизненно важных органов, танатогенное значение имеет эндокринная, дыхательная, сердечно-сосудистая, печеночная, почечная недостаточность, которые изменяют гомеостатические параметры внутренней среды до критических значений абсолютно недостаточных для поддержания нервной деятельности. Знание этих параметров имеет практическое значение, являясь опорной точкой для коррекции нарушений гомеостаза. Так, для поддержания нервной деятельности мозг нуждается в следующих условиях: температура 32-42 С°, pH 7.2-7.6, концентрация глюкозы в крови не меньше 3.5 ммоль/л, осмотическое давление плазмы 300 мосм/л, содержание кислорода не ниже 18.1 мл в 100 мл крови (мл/100мл), кислородный дебит 520-720 мл/мин/м1 (миллилитр в минуту для 1 мІ поверхности тела), обьем притекающей крови к мозгу не меньше чем 15% систолического выброса с перфузионным

давлением не менее 60 мм Hg, содержание лактата не более 4 мэкв/л, концентрация аммиака, мочи, эндогенных и экзогенных токсинов в соответстваии с физиологическими значчениями. Необходимо отметить, что нарушения гомеостаза, повреждающие мозг, могут быть результатом как первичного, так и вторичного повреждения мозга с постепенным нарушением активности нервной систем и жизненно важных систем организма.

В клинической практике процесс умирания подразделяется на несколько терминальных состояний - предагония, агония и клиническая смерть. Значение этой периодизации процесса умирания состоит в различной терапевтической тактике врача в каждый период.

26.1. Терминальные состояния.

Понятие терминального состояния происходит от латинского *"terminalis"* – состояние организма, которое завершает жизнь, состояние между жизнью и смертью.

Терминальные состояния представляют собой интегральные патологические процессы, которые отмечают завершение жизни и переход от жизни к смерти. Терминальные состояния ассоциируются с нарушением жизнеспособности организма и критическим уменьшением уровня жизнедеятельности до несовместимых с жизнью значений параметров гомеостаза (артериальное давление, давление газов в крови, температура тела, pH внутренней среды и межклеточного пространства, метаболические индексы).

В настоящее время принята классификация терминальных состояний, предложенная В. А. Неговским: предагония, агония и клиническая смерть. Кроме этих, к категории терминальных состояний относится и состояние реанимированного организма посмредством терапевтических мероприятий.

Этиология. Наиболее частые причины терминальных состояний и смерти - это механические факторы (травматизмы), физические факторы (высокая и низкая температура, электрический ток), химические факторы (эндогенные и экзогенные токсины), биологические факторы (инфекции, паразитозы), аллергические факторы (аллергены) и ятрогении (передозировка лекарств).

Патогенез. Перечисленные патогенные факторы, действия на организм, вызывают смерть различными способами.

При прямом действии на мозг (нейротропное действие) развивается недостаточность нервной деятельности (кома) с нейрогенными нарушениями жизненно важных систем.

Первичное патогенное действие на дыхательный аппарат (пневмотропные факторы) ведёт к дыхательной недостаточности с гипоксическими повреждениями в ЦНС и в других органах.

Первичное повреждение сердечно-сосудистой системы (кардио- и вазотропные факторы) ведёт к сердечно-сосудистой недостаточности с гипоперфизией, гипоксией, с уменьшением трофики мозга и других жизненно важных органов.

Первичное поражение печени гепатотропными факторами ведёт к печёночной недостаточности с общими нарушениями метаболизма (гипогликемия, гипопротеинемия, гиперлипедемия, гиперамониемия), нарушениями кислотно-основного равновесия, которые повреждают впоследствии мозг и другие жизненно важные органы.

Первичное поражение почек нефрогенными факторами вызывают почечную

недостаточность с общими дисгомеостазами в виде нарушения водного баланса, минерального обмена, нарушения кислотно-основного равновеся, которые повреждает мозг и другие жизненно важные органы.

Таким образом, независимо от дебюта, в процессе танатогенеза происходит замыкание патогенетической цепи в повторяющиеся и самоусиливающиеся порочные круги, которые и ведут к смерти организма.

Частой прямой причиной смерти является остановка сердца. Причины остановки сердца могут быть разделены на две группы – кардиогенные и некардиогенные. К первой группе относятся инфаркт миокарда, нарушения сердечного ритма, разрыв постинфарктной аневризмы, эмболия коронарных артерий. Ко второй группе относятся первичные экстракардиальные поражения дыхательной системы (дыхательная недостаточность), нарушение метаболизма, нарушения минерального обмена (гиперкалиемия), нарушение кислотно-основного баланса (ацидоз, алкалоз), эндокринные нарушения, сопровождающиеся гиперсекрецией или гормональной недостаточностью. Гипоксия, гиперкапния, метаболический ацидоз лежат в основе тяжёлых нарушений сердечного метаболизма, вследствие чего появляются нарушения возбудимости, проводимости с одновременным уменьшением сократительной способности миокарда.

Патогенез остановки сердца состоит, в основном, в нарушении электролитного баланса и, в первую очередь, концентрации K^+ и CaI+. В терминальных состояниях нарушения сердечной деятельности зависят не только от абсолютного значения их концентрации, но также от их соотношения, скорости увеличения внутри- и внеклеточного градиента концентрации. Так, резкая гиперкалиемия с внутриклеточным дефицитом K^+ вызывает желудочковую фибрилляцию. В то время как постепенное нарастание концентрации K^+ в плазме крови вызывает асистолию. При остановке сердечной деятельности на фоне гиперкалиемии уменьшается или полностью исчезает электрическая активность сердца и его сократительная способность, что определяет трудность сердечной реанимации. При уменьшении концентрации CaI^+ миокард теряет сократительную способность, сохраняя электрическую активность (электро-механическая диссоциация).

Асистолия очень часто бывает нейрорефлекторного происхождения в результате гипертонуса блуждающего нерва, который ингибирует активность синусного узла. Остановка сердца может также возникнуть под действием рефлексов, вызванных возбуждением других органов, иннервируемых блуждающим нервом.

Очень разнообразны причины «смерти при анестезии». Так, может возникнуть рефлекторная остановка сердца как прямое следствие недостаточной атропинизации пациента, кардиотоксического действия барбитуратов или усиления симпатомиметического действия некоторых ингаляторных анестетических веществ.

При травматических повреждениях, сопровождаемыми постгеморрагическим шоком, особая роль принадлежит возбуждению и последующим нарушениям деятельности ЦНС, стимуляции симпато-адреналовой системы и гипаталамо-гипофизо-надпочечниковой оси. Избыточная секреция глюкокортикоидов инициирует развитие катаболических процессов. Секреция мозговым веществом надпочечников и пресинаптическое высвобождение катехоламинов ведёт к гиперкатехоламинемии (катехоламиновый взрыв), которая провоцирует спазм периферических артериол. Этот регуляторный механизм направлен, в основном, на пре- и посткапиллярные сфинктеры,

которые полностью закрываются катехоламинами. Важен тот факт, что закрытие сфинктеров происходит вопреки регуляторных влияний на микроциркуляцию pH интерстиция. Во всех терминальных состояниях, вызванных гиперкатехолемией и гиповолемией, появляются конкурентные взаимодействия между катехоламинами и pH среды. До определённого уровня ацидоза влияния катехоламинов доминируют – это обеспечивает закрытие пре- и посткапиллярных сфинктеров со снижением микроциркуляции, падением гидростатического давления в капиллярах. Как следствие межклеточная жидкость переходит в сосуды в достаточном количестве и покрывает, на определённое время, дефицит циркулирующей крови. Этот компенсаторный механизм, который может компенсировать до 25% объёма дефицита циркулирующей крови, является "дорогостоящим" для организма, так как сопряжен с прогрессивным снижением перфузии периферический тканей. Вследствие гипоперфузии возрастает ацидоз, который и является причиной необратимости этих состояний, так как в этих условиях прекапиллярные сфинктеры не реагируют на стимулирующие эффекты катехоламинов и расслабляются, в то время как посткапиллярные сфинктеры, более чувствительные к катехоламинам, остаются закрытыми. В этих условиях кровь входит в капилляры, а отток крови от них затруднён. Как следстви, гидростатическое давление растёт, что ведёт к массивному выходу плазмы (позже и клеток крови) в межклеточное пространство. Так происходит задержка крови в капиллярах и плазмы в межклеточном пространстве. Прогрессирующе уменьшается объём циркулирующей крови и, соответственно, венозный возврат к сердцу, что обуславливает уменьшение систолического и минутного объёма сердца. К этому моменту любая инфузионная терапия неэффективна.

В случаях, когда остановка сердца является следствием политравматизма, тяжёлых черепно-мозговых травм, массивных кровотечений или на фоне артериальной гипоксии, возможность восстановления жизнедеятельности организма ограничена.

В случае психоэмоционального стресса, патогенез остановки сердца также обусловлен гиперпродукцией и секрецией в кровь катехоламинов. Такая остановка неповрежденного сердца является благоприятным вариантом с точки зрения эффективности реанимации и полного восстановления функций организма.

Предагония – это терминальное состояние организма, являющееся прямым следствием гипоксии и геперкапнии, на фоне которого нарушаются функции коры, подкорковых структур, ствола мозга. Эти нарушения характеризуются последовательностью процессов первичного возбуждения и последующего угнетения ЦНС. Сначала появляются тахикардия, тахипноэ, позже – брадикардия и брадипноэ. Прогрессивно снижается артериальное давление до критического уровня (80-60 мм Hg). В начальном периоде предагонии появляется рефлекторное моторное возбуждение, которое при продолжительном действии патогенного фактора ускоряет процесс умирания. После периода возбуждения наступает нарушение сознания, которое заканчивается гипоксической комой. Нарушениям сознания соответствуют изменения электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Одновременно с гипоксией коры мозга, после латентного периода, длительность которого зависит от скорости развития дефицита O_2, следует моторное возбуждение, проявляющееся на ЭЭГ десинхронизацией биоритмов.

После короткого периода усиления альфа-ритма, на ЭЭГ регистрируется снижение амплитуды волн с преобладанием дельта-волн высокой амплитуды. Это соответствует

моменту, когда пациент теряет сознание. Одновременно с потерей сознания появляются судороги, тонические пароксизмы, ригидность, сопровождающаяся непроизвольной дефекацией и мочеиспусканием. Чем глубже кома, тем больше распадается дельта активность, и появляются периоды “биоэлектрического молчания” мозга. Впоследствии электрическая активность коры мозга исчезает.

Отсутствие электрической активности мозга регистрируется при снижении мозгового кровотока примерно до 15 -16 мл на каждый 100 г нервной ткани в минуту. Деполяризация мембран нервных клеток коры головного мозга наступает при снижении кровотока до 8-10 мл/100г/мин. На этом уровне кровоснабжения мозг уже не функционирует, но сохраняется способность восстановления его функций при возобновлении мозгового кровообращения. Точная длительность периода гипоперфузии, при которой поддерживается функция коры мозга не известна. Установлено лишь, что при снижении мозгового кровотока ниже 6мл/100г/мин в клетках коры возникают морфологические изменения.

В преадгональном периоде, вызванном кровотечением, происходит стимуляция дыхательного центра импульсами, исходящими от хемо- и барорецепторов сосудистых рефлексогенных зон – дыхание становится более глубоким и частым, возрастает электрическая активность инспираторных мышц. Выдох становится активным, с участием мышц шеи, плечевого пояса, брюшной стенки. Одновременно с углублением гипоксии, активность дыхательного центра угнетается, дыхание становится более редким и поверхностным, уменьшается электрическая активность всех дыхательных мышц. В этот период могут появиться различные типы периодического дыхания, основной причиной которого является гипоксические поражения дыхательного центра.

В преадгональном периоде возникают изменения микроциркуляции, которое усиливается в агональном периоде, и могут быть условно разделены на 2 стадии. В первой стадии активируются компенсаторные реакции, которые включают увеличение чувствительности артериол к катехоламинам и артериальный спазм, централизация кровообращения, увеличение частоты и амплитуды последовательных сокращений мелких метартериол и прекапиллярных сфинктеров. Таким образом, компенсация направлена на увеличение венозного возврата к сердцу и поддержание центральной гемодинамики. Эти реакции, первоначально компенсаторные, нарушают каппилярную перфузию, что определяет появление тканевой ишемии, при постоянных показателях центральной гемодинамики. Сосудистые реакции второй стадии являются следствием тканевого ацидоза, накопления биологически активных веществ (например, серотонина, гистомина, простагландинов и др.) и проявляется стазом в венознм секторе капилляров, снижением венозного кровотока, секвестрацией крови в капиллярах.

Реакции эндокринной системы в терминальных состояниях схожи с реакциями, наблюдаемыми при других стрессовых состояниях, но не ведущих к танатогенезу. Так, уже с периода предагонии возрастает секреция и концентрация в крови гормонов с катаболическим эффектом: катехоламинов, глюкокортикоидов, глюкагона, гормонов щитовидной и паращитовидных желёз. Эти гормоны мобилизуют жиры и углеводы, расщепляют протеины и, таким образом, увеличивают энергогенез. В предагональном периоде основным энергетическим субстратом тканей являются жирные кислоты, а для тканей мозга остаётся глюкоза. Одновременно с избытком катаболических гормонов падает секреция анаболических гормонов: андрогенов, эстрогенов, инсулина

и, одновременно, снижается периферическая утилизация глюкозы. Усиленный катаболизм белков в терминальных состояниях изменяют онкотическое и осмотическое давление в тканях, что ведёт к гидроэлектролитным изменениям, ацидозу, гиперурикемии, интоксикации организма промежуточными и конечными продуктами белкового метаболизма благодаря интенсивному распаду пуриновых оснований и нуклеиновых кислот. За первичной гипергликемией следует гипогликемия, вызванная истощением резервов гликогена печени и недостаточностью процессов глюконеогенеза.

После предагонального периода следует терминальная пауза дыхания. Терминальная пауза обусловлена исчезновением влияния на дыхательный центр ростральных отделов мозга. Пауза длится 1 - 4 минуты и характеризуется ослаблением и остановкой дыхания, брадикардией, реже возникает асистолия, зрачки расширенны, не реагируют на свет. Впоследствии восстанавливается активность бульбарного дыхательного центра, а после терминальной паузы наступает агония.

Агония - это этап умирания организма, характеризующийся доминированием активности бульбарных зон мозга. Один из основных клинических признаков агоний – это агональное дыхание, следующее за терминальной паузой и характеризующееся редкими и глубокими дыхательными движениями как результат конвульсивных сокращений диафрагмы и главных и вспомогательных скелетных инспираторных мышц. На первый взгляд дыхание кажется усиленным, но на самом деле оно ослаблено и неэффективно. В этом периоде дыхательный центр не реагирует на афферентные импульсы, приходящие от периферических рецепторов. На фоне “биоэлектрического молчания” коры и подкорковых структур может проявляться усиление электрической активности каудальной области ствола мозга, ретикулярной формации, что может временно восстановить биоэлектрическую активность коры, даже с восстановлением сознания, но под продолжающимся действием танатогенных факторов происходит ослабление процессов бульбарной регуляции. Агония завершается последним вздохом или последним ударом сердца, что ведёт к клинической смерти. В случае резкой остановки сердечных сокращений агональное дыхание может сохраняться ещё несколько минут на фоне отсутствия мозгового кровообращения.

Клиническая смерть. Клиническая смерть – это еще обратимый этап умирания организма, из которого возможно возвращение к жизни с сохраненной интеграцией организма и социальной ценности человека. Этот период характеризуется остановкой сердечной деятельности, прекращением внешнего дыхания, или остановкой обеих функций одновременно. Какой бы ни была причина клинической смерти – остановка сердца с прекращением перфузии лёгких и органов, но с продолжающимся внешним дыханием или прекращение лёгочной вентиляции при сохранении гемоциркуляции или одновременная остановка обеих функций – в организме устанавливается гипоксия, которая и является основным патогенетическим фактором процесса умирания.

Тяжелая гипоксия может быть и последствием высокого сродства гемоглобина к кислороду – тогда, когда не происходит диссоциация оксигемоглобина даже в условиях снижения pH крови. Этот механизм объясняет сохранение гипоксии в случае массивного переливания консервированных эритроцитов, в которых, при длительном хранении, уменьшается содержание 2,3-дифосфоглицерата. Это ведёт к увеличению сродства гемоглобина к кислороду. В этих условиях оксигемоглобин не диссоциирует и не освобождается кислород. Так появляется тяжёлая гипоксия тканей на фоне

нормального минутного объёма и увеличенной концентрации кислорода в артериальной и венозной крови.

Сразу после остановки сердца и прекращения перфузии, органы используют кислород из крови, интерстициальной жидкости и гиалоплазмы, внутриклеточные резервы энергии в виде макроэргических соединений. Это поддерживает некоторое время активность клетки. Частично необходимая энергия образуется при активации анэробного гликолиза с прогрессирующим накоплением молочной кислоты. Таким образом, метаболический ацидоз ведёт к снижению pH в артериальной крови до 7.0, а в венозной – даже до 6.96.

После истощения аэробных энергетических резервов, следует гипоксический, гипоэнергетический, ацидотический, дисэлектролитический лизис клетки с преобладающим поражением цитоплазматической мембраны, митохондрий, эндоплазматического ретикулума, лизосомального аппарата с соответствующими последствиями. В начале лизис клетки носит обратимый характер, позже процесс становится необратимым. Клеточный некроз – это черта, отделяющая клиническую смерть от биологической.

В период клинической смерти на ЭКГ регистрируются дезорганизованные сердечные комплексы, фибрилляционные волны с уменьшающейся частотой и амплитудой, отсутствие характерных комплексов QRS и волны T.

После остановки дыхания резко снижаются аэробные метаболические процессы, усугубляется гипоксия, усиливается анаэробный гликолиз. Длительность клинической смерти определяется, в первую очередь, резистентностью коры головного мозга к гипоксии. Кора головного мозга является самой чувствительной структурой к дефициту кислорода. Экспериментально выяснено, что первые функциональные нарушения в нейронах появляются уже через несколько секунд после установления гипоксии, а морфологические изменения - через 2-3 мин. Подкорковые структуры, мозжечок могут переносить условия аноксии от 5-6 до 10-15 мин., ствол мозга и спинной мозг сохраняют обратимость метаболических нарушений до 30-45 мин.

Поражение корковых нейронов начинается через 2-3 мин., а их их некроз - через 5-6 мин. после установления клинической смерти. Кроме этого, продолжительность клинической смерти зависит также от длительности предыдущих терминальных состояний, от интенсивности функционирования организма, температуры тела в момент умирания. Так, в условиях искусственной гипотермии длительность клинической смерти у животных может быть продлена до 2-х часов. Это возможно благодаря метаболической адаптации - снижению скорости окислительно-востонавительных реакций в ЦНС, снижения потребности и экономичному использованию кислорода,. В случае массивного кровотечения длительность клинической смерти практически равна нулю, т.к. на фоне болевого шока, гиповолемии и артериальной гипотонии клеточный некроз в жизненно важных органах, включая кору головного мозга, может наступить ещё до остановки сердечной деятельности. Таким образом клеточный некроз – это начало биологической смерти. С момента гибели нервных клеток организм прекращает своё существование в качестве биологической и социальной единицы, жизненная активность поддерживается только на уровне органов. Этот факт – сохранение жизнеспособности органов после смерти целостного организма позволяет использовать для трансплантации органы, взятые после клинической смерти.

26.2. Биологическая смерть.

Биологическая смерть – это необратимое состояние, наступившее в процессе умирания, финальная стадия существования и начало дезинтеграции организма как целостной, жизнеспособной системы. Диагностика биологической смерти осуществляется только на основе регистрации необратимых изменений во фронтальной доле головного мозга, что трудно выполнить в первые часы после клинической смерти. В настоящее время диагностика смерти мозга базируется на регистрации отсутствия дыхания и сердечной деятельности, рефлексов, снижения температуры тела, помутнения и сухости роговицы, деформации зрачков при надавливании на глазное яблоко, появления трупных пятен, трупного окоченения, регистрации на электроэнцефалограмме во фронтальных полушариях вместо нормальной электрической активности мозга изоэлектрических линий в течение 3-х часов "биологическая тишина"). Эти знаки появляются примерно через 2-4 часа после клинической смерти. Необратимое исчезновенияе функционирования организма определяется постоянно прогрессирующей гипоксией, которая обуславливает гипоксический лизис и некроз клетки. В случае затянувшейся или поздней реанимации (более 5-6 минут после клинической смерти), можно вернуть к жизни оставшиеся еще живыми структуры организма, но без восстановления безвозвратно потерянных структур. В этих случаях организм перестает быть целостной биологической единицей. Это в первую очередь относиться к коре больших полушарий головного мозга, которые более чувствительны к гипоксии, клетки которых умирают уже через 5-6 мин лишения кислорода. В случае успешного восстановления дыхания и кровообращения после того, как произошла смерть коры головного мозга, возвращённый к жизни «организм» лишен кортикальных функций – высшей нервной деятельности, условных рефлексов, II сигнальной системы, адекватного психоэмоционального поведения и интелекта. Индивид теряет способность думать, читать, говорить, теряется память, вся информация и практические навыки, приобретенные в течение жизни. Практически, это возврат к нервной деятельности на уровне новорожденного, но без нервного субстрата восстановление этих функций становится невозможным. В этом случае частично восстанавливается жизнедеятельность органов и некоторых систем, но без восстановления структурной и функциональной целостности организма.

Одновременно с прогрессированием биологической смерти происходит экспансия некробиотических процессов вплоть до смерти последней клетки – с этого момента организм трансформируется в новую единицу – мёртвую материю.

26.3. Патогенетические принципы реанимации.

Ключевые танатогенные механизмы – это гипоксия, гипотрофия, метаболический ацидоз, снижение уровня жизненных функций и необратимый лизис клеток в органах. Механизмы реанимации организма в период обратимых изменений предусматривают коррекцию гипоксии, энергогенеза, устранение ацидоза, восстановление жизненно важных функций – внешнего дыхания и сердечной деятельности. Это реализуется при помощи восстановления перфузии, в первую очередь, жизненно важных органов (лёгких, серца и мозга) с применением вспомогательных мер для альвеолярной вентиляции и артериализации крови в лёгочном кровообращении. Вследствие перфузии органов артериальной кровью ликвидируется гипоксия, метаболический ацидоз,

улучшается трофика, восстанавливается энергогенез, происходит репарация обратимых повреждений клеток с восстановлением клеточных функций и жизненно важных функций организма – внешнего дыхания и сердечной деятельности.

Комплекс процедур для реанимации организма в период клинической смерти предусматривает "сердечно-легочную и церебральную реанимацию" (Peter Safar , 1984). Согласно этой концепции, реанимация подразделяется на 3 стадии: 1 стадия – экстренная оксигенация и элементарное поддержание жизни, 2 стадия – последующее поддержание жизненных процессов и 3 стадия – длительное и стойкое поддержание жизни.

I стадия включает искусственную вентиляцию лёгких (любым методом, но желательна интубация трахеи, вдыхание воздуха в рот или в нос), поддержание гемоперфузии с помощью массажа сердца (прямого или непрямгой). Внешний массаж сердца может обеспечить пиковое артериальное давление до 100 мм. рт. Ст. и сердечный выброс в пределах 10-30 % от нормы (минимум необходимый для мозга). Эффективность этой процедуры оценивается восстановлением пульса на сонных артериях, восстановлением сердечной деятельности в течение 1 мин., появлением реакции зрачков на свет.

Во II стадии, после восстановления кровообращения, продолжается массаж сердца и искусственная вентиляция лёгких до восстановления нормального пульса и артериального давления. Дополнительно, при необходимости, осуществляются внутривенные инфузии перфузионных жидкостей (восстанавление волемии), вводится адреналин (стимулирует альфа- и бета-рецепторы, увеличивает периферическое сосудистое сопротивление, оказывает положительный инотропный и батмоторный эффекты). Введение бикарбоната натрия ликвидирует тканевой ацидоз, восстанавливает чувствительность адренергических рецепторов к действию адреналина.

В то же время, необходимо помнить, что бикарбонат способствует разрушению адреналина. Инфузия растворов кальция увеличивает возбудимость и сократимость миокарда, но также может вызвать остановку сердца в систолу. Применяется лидокаин с целью устранения экстрасистолии, тахикардии, фибрилляции, которые часто сопровождают клиническую смерть. Применяются также кардиотоники и вазоконстрикторы (изадрин, дофамин).

В III стадии осуществляется постреанимационная интенсивная терапия, направленная на восстановление церебральных функций: поддержание нормотензии, нормоволемии и перфузии, адекватной оксигенации крови, нормотермии, кислотно-щелочного и онко-осмотического равновесия. В последующем проводится терапия анестетиками, релаксантами, противосудорожными препаратами, осуществляется парентеральное питание.

Считается, что реанимация может быть прекращена в случае смерти миокарда, констатированной по электрической асистолии в течение 30 мин. (механическая асистолия при сохранении электрической активности сердца позволяет продолжение реанимации). Другой причиной для прекращения реанимации – это смерть мозга, отсутствие электрической активности мозга, мидриаз и отсутствие реакции зрачков на свет, отсутствие реакций и движений в течение 1-2 часов после восстановления гемодинамики, персистирующая артериальная гипотензия.

В процессе реанимации способность утилизации кислорода различна у коры

головного мозга и внутренних органов: метаболические процессы в коре восстанавливаются позднее, тогда когда в других органах уже с первых минут реанимации уровень утилизации кислорода растёт до 30-35%. Этот компенсаторный процесс восстанавливает дефицит кислорода в тканях, созданный во время ишемии. Доставка кислорода к тканям представляет собой определяющий момент в реанимации, в противном случае велик риск прогрессирования гипоксии с развитием необратимых клеточных повреждений и некроза клеток.

Важно заметить, что реоксигенация гипоперфузируемых тканей может вызвать формирование свободных радикалов – супероксидного аниона, гидроксильного радикала, перокиси водорода, синклетного кислорода. Эти соединения стимулируют процесс перекисного окисления липидов и провоцируют клеточные повреждения вплоть до некроза («кислородный парадокс»).

Для увеличения шансов выживания мозга, наравне с гипотермией, адекватной оксигенацией, также используется глюкоза, которая является главным источником энергии для ЦНС. При всем этом в экспериментах на животных показано, что инфузия глюкозы во время реанимации увеличивает летальность животных. Это объясняется тем, что глюкоза, попадая в ишемизированные зоны мозга, включается в анаэробный гликолиз с формированием большого количества молочной кислоты.

Восстановление метаболизма требует коррекции эндокринного статуса – нормализации концентрации катаболических гормонов с увеличением концентрации анаболических гормонов. Значение этого феномена состоит в активизации репаративных процессов в периоде воостановления и реконвалесценции организма.

В процессе реанимации могут возникнуть различные реперфузионные нарушения. Во время ишемии в тканях накапливаются свободные радикалы, активные формы кислорода и продукты перекисного окисления липидов (гидропероксиды липидов, альдегиды, ацетальдегиды, кетоновые тела), клеточные токсины. Таким образом, реперфузионные нарушения связанны с восстановлением циркуляции крови в органах с одновременным высвобождением в кровь токсических соединений из ишемизированных зон с последующим поражением всех органов, что может вызвать полиорганную постреанимационную недостаточность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cazacu Porfirie. Fiziopatologie –1000 teste la computer. C.E.P. *Medicina* al USMF, Chişinău, 1998, 315 p.

2. Cobâleanschi L., Cazacu P., Lutan V., Ţuşco V. Dicţionar explicativ fiziopatologic român-rus-francez. Chişinău, Ştiinţa, 1993, 270 p.

3. Colev-Luca Veronica. Fiziopatologie generală. Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi, 2000, 500 p.

4. Curcă Dumitru. Fiziopatologia generală, Editura fundaţiei "România de mâine", Bucureşti, 1999, 330 p.

5. Hăulică Ion. Fiziologie umană. Editura medicală, Bucureşti, 1989, 120 p.

6. Olinescu Radu. Radicali liberi în fiziopatologia umană. Editura tehnică, Bucureşti, 1994, 206 p.

7. Saragea M. Fiziopatologie. Vol. I. Editura Academiei Republicii Socialiste România, 1981, 505 p.

8. Адо А.Д. Вопросы общей нозологии. Москва, "Медицина", 1985, 230 с.

9. Адо А.Д. Патологическая физиология. Москва, "Триада-Х", 2001, 570 с.

10. Джонсон П. Периферическое кровообращение (под ред. Г.И. Косицкого), Москва, "Медицина", 1982, 440 с.

11. Долгих В.Т. Основы иммунопатологии. Москва, "Медицинская книга", 2000, 200 с.

12. Зайко Н.Н. Патологическая физиология. Киев, "Вища школа", 1985, 545 с.

13. Зайчик А.Ш., Чурилов Л. П. Основы общей патологии. "Элби – СПБ". Специальная литература, Санкт-Петербург, 1999, 550 с.

14. Климанов В.В., Садыков Ф.Г. Клиническая патофизиология детского возраста. Санкт-Петербург, "Сотис Лань". 1997, 150 с.

15. Литвицкий П.Ф. Патофизиология, Москва, "Медицина", 1997, 752 с.

16. Мак-Мюррей У. Обмен веществ у человека (перевод с англ. В.З. Горкина). Москва, "Мир", 1980, 350 с.

17. Метаболические механизмы гипербарической оксигенации. Под ред. А. Н. Леонова. Воронеж, 1980, 186 с.

18. Петров И.Р., Чернух А.М. Руководство по патологической физиологии. М., "Медицина", 1966, 450 с.

19. Пыцкий В.И. Аллергические заболевания. Москва, "Медицина", 1991, 360 с.

20. Ройт А. Основы иммунологии. Москва, "Мир", 1991, 307 с.

21. Саркисов Д.С., Пальцев М.А., Хитров Н.К. Общая патология человека. Москва, "Медицина", 1997, 600 с.

22. Северин Е.С. Биохимические основы патологических процессов. Москва, "Медицина", 2000, 300 с.

23. Соколянский И.Ф. Напряжение кислорода в тканях при гипероксибарии. Киев, 1983, 191с.

24. Струков А. И., Серов В. В., Саркисов Д.С. Общая патология человека. Москва, "Медицина", 1982, 650 с.

25. Хорст А. Молекулярные основы патогенеза болезней. Москва, "Медицина", 1982, 450 с.